

M
TESIS
2550

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

CERTIFICAN

Que la Tesis Doctoral "PREVENCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA", ha sido realizada bajo su dirección y

**"PREVENCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA
POSTOPERATORIA EN PACIENTES
SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA CON
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA"**



UNIVERSIDAD AUTONOMA MADRID
REGISTRO GENERAL

Entrada 01 Nº. 200400000556
20/01/04 15:48:36

R.F.M. 24041

Da. ANA MARÍA LONGARELA LÓPEZ

MADRID

2004

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de Sobresaliente con Lode Unánimemente.

Madrid, 21 Julio 2004.

Contra Augusta

Imu

Prof.

[Signature]

Don Abelardo García de Lorenzo y Mateos, Profesor Asociado de Medicina Intensiva y Cuidados Críticos de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y

Don José Antonio Rodríguez Montes, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

CERTIFICAN

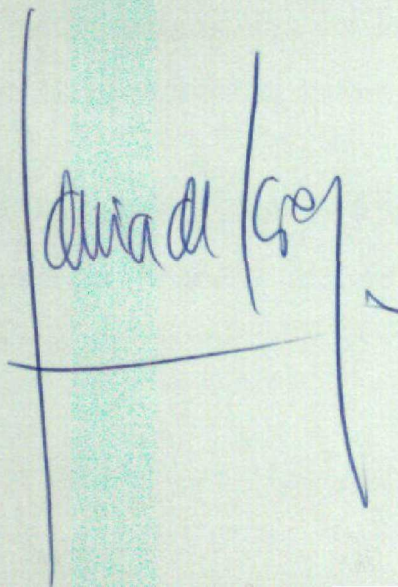
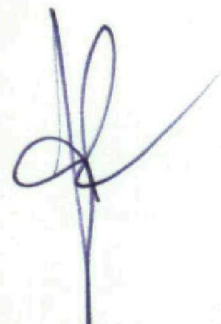
Que la Tesis Doctoral "PREVENCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA", ha sido realizada bajo su dirección y supervisión por Doña Ana Longarela López y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada, la presente Memoria ha sido revisada por los que subscriben, encontrándola apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe

Y para que conste donde proceda, firman el presente certificado en Madrid a 10 de noviembre de 2003

Dr A García de Lorenzo

Dr JA Rodríguez Montes

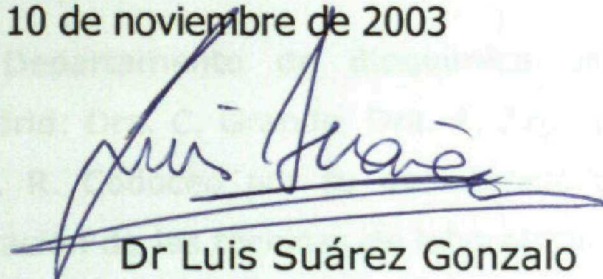
A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'A. García de Lorenzo', with a long horizontal stroke extending to the left.A handwritten signature in blue ink, appearing to be a stylized 'JA' followed by a flourish.

Don Luis Suárez Gonzalo, médico adjunto del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral "PREVENCIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA" de Doña Ana Longarela López, ha sido realizada bajo su tutoría clínica.

Y para que conste donde proceda, firma el presente certificado en Madrid a 10 de noviembre de 2003



Dr Luis Suárez Gonzalo

AGRADECIMIENTOS

A los directores de esta Tesis: Dr. A. García de Lorenzo y Dr. J.A. Rodríguez Montes, por sus consejos y ayuda en todo momento, su inestimable apoyo, su dedicación y su acertada dirección en la realización de este trabajo.

Al Dr. L. Suárez Gonzalo, por su labor como tutor y sin cuya colaboración, cariño y amistad, el presente proyecto no habría sido posible.

A los miembros del Departamento de Bioquímica del Hospital "La Paz" de Madrid: Dra. C. Grande, Dra. A. Zapata Dr. A. Hernanz, y Dra. R. Codoceo por su desinteresada colaboración en la realización de las técnicas de laboratorio.

A la Dra. R. Madero, del Departamento de Bioestadística del Hospital "La Paz" de Madrid, por su ayuda en el diseño del presente estudio, el tratamiento e interpretación estadística de los resultados obtenidos.

A los Anestesiólogos de la Unidad de Reanimación de Cirugía Cardiotorácica, especialmente al Dr. I. Moreno, por facilitar en todo momento la realización de este trabajo.

A mi marido, José, y a toda mi familia por el apoyo y ánimo que siempre me han prestado. Sin ellos, hubiera sido muy difícil culminar esta Tesis.

INDICE

A José,
A Emma.

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	MÉTODOS	23
III.	PACIENTES Y MÉTODOS	24
III.1.	Diseño	24
III.2.	Criterios de inclusión	24
III.3.	Criterios de exclusión	25
III.4.	Pacientes	25
III.5.	Métodos	25
III.5.A.	Procedimientos	25
III.5.A.1.	Procedimiento de inclusión	25
III.5.A.2.	Procedimiento de exclusión	25
III.5.B.	Procedimiento de inclusión	25
III.5.C.	Procedimiento de exclusión	25
III.5.D.	Procedimiento de inclusión	25
III.5.E.	Procedimiento de exclusión	25
III.5.F.	Procedimiento de inclusión	25
III.5.G.	Procedimiento de exclusión	25

INDICE

	<u>Página</u>
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. OBJETIVOS.....	23
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	25
III.1. Diseño.....	25
III.2. Criterios de inclusión.....	25
III.3. Criterios de exclusión.....	26
III.4. Pacientes.....	26
III.5. Métodos.....	28
III.5.A. Procedimiento.....	29
III.5.A.1. Modelo Matemático Mínimo.....	30
III.5.A.2. Metodología.....	35
III.5.B. Técnica anestésica.....	37
III.5.C. Técnica quirúrgica.....	39
III.5.D. Unidad de Reanimación.....	40
III.5.E. Método estadístico.....	41
III.5.F. Técnicas analíticas.....	43

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

IV.	RESULTADOS.....	44
IV.1.	Características de los pacientes.....	44
IV.1.1.	Sexo.....	44
IV.1.2.	Edad.....	44
IV.1.3.	Índice de masa corporal (IMC).....	45
IV.1.4.	Antecedentes personales.....	45
IV.1.5.	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).....	46
IV.2.	Variables metabólicas.....	46
IV.3.	Variables relacionadas con la cirugía.....	54
IV.4.	Variables analizadas en el período postoperatorio.....	57
V.	DISCUSIÓN.....	59
VI.	CONCLUSIONES.....	89
VII.	RESUMEN.....	91
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	100

INDICE DE ACRÓNIMOS

- ACTH:** Hormona adrenocorticotropina.
- AE:** Arterioesclerosis.
- AGL:** Ácidos grasos libres.
- AVP:** Vasopresina.
- C:** Control.
- CEC:** Circulación extracorpórea.
- CEIC:** Comité de ética de la investigación clínica.
- CH:** Concentrado de hematíes.
- CK:** Citocinas.
- CPD:** Complejo piruvato deshidrogenasa.
- DM:** Diabetes mellitus.
- DMID:** Diabetes mellitus insulín-dependiente.
- DMNID:** Diabetes mellitus no insulín-dependiente.
- EAC:** Enfermedad arterial coronaria.
- ECG:** Electrocardiograma.
- EM:** Estancia media.
- FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- FiO₂:** Fracción inspirada de oxígeno.
- FFQ:** Fosfofructoquinasa.
- G:** Glucosa.
- GH:** Hormona de crecimiento.
- HOMA:** *Homeostasis model assessment*.
- HTA:** Hipertensión arterial.
- I:** Insulina.
- IECAS:** Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina.
- IGF:** Factor de crecimiento de insulina.
- IL:** Interleucinas.
- ILGFBP:** Proteína de unión del factor de crecimiento similar a la insulina.
- IMC:** Índice de masa corporal.

INDICE DE ACRÓNIMOS

- K:** Potasio.
- MCF:** Macrófagos.
- MMM:** Modelo matemático mínimo.
- NDDG:** Grupo Nacional de Datos de Diabetes.
- NO:** Óxido nítrico.
- OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- PFC:** Plasma fresco congelado.
- PLT:** Plaquetas.
- PMN:** Polimorfonucleares.
- PVC:** Presión venosa central.
- RI:** Resistencia a insulina.
- SG:** Efectividad de la glucosa.
- SI:** Sensibilidad a insulina.
- SpO₂:** Saturación periférica de oxígeno.
- SV:** Sustitución valvular.
- TCA:** Tiempo de coagulación activado.
- TNF:** Factor de necrosis tumoral.
- VI:** Ventrículo izquierdo.

I. INTRODUCCIÓN

Se conoce desde hace tiempo que cuando el organismo sufre una agresión, se desencadena una respuesta de estrés metabólico, en el contexto de la cual aparece, casi siempre, una hiperglucemia. Ya en 1877, Claude Bernard¹ observó que los perros sometidos a shock hemorrágico desarrollaban hiperglucemia. Después de él, han sido muchos los autores que han dedicado sus estudios a evaluar la influencia que la agresión tiene sobre la normal utilización de la glucosa, tanto en animales de laboratorio como en seres humanos. Así, por ejemplo, Howard¹, en 1995, en un estudio sobre la hiperglucemia asociada a la cirugía, ya aventuraba que la magnitud de aquélla era función de la importancia de la agresión quirúrgica.

En la actualidad, se habla de un "metabolismo postagresión"^{2,3} para enfatizar que los pacientes con traumatismos graves, hemorragia, quemaduras o septicemia, presentan una adaptación de su metabolismo frente al estrés grave. Esta respuesta consiste en un estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo^{4,5}, en la que destaca una alteración de la respuesta a la insulina. En definitiva, parece que la respuesta al estrés condiciona alteraciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas⁶.

La cirugía puede desencadenar esa respuesta de estrés, al suponer una importante agresión para el organismo. La aparición de hiperglucemia postquirúrgica ha llevado a los investigadores a intentar determinar si se altera la secreción pancreática de insulina, o su acción a nivel de receptor periférico tisular. Los primeros estudios¹, en 1974, parecían

I. INTRODUCCIÓN

orientar hacia una alteración de la secreción de la insulina, debida a una supresión o bloqueo de la misma por acción de las hormonas contrarreguladoras. El desarrollo de técnicas más específicas, como el "clamp de glucosa"⁷, ya descrito ampliamente por DeFronzo y col. en 1979, intenta distinguir si el problema radica en la capacidad de la célula beta pancreática para secretar insulina ("clamp hiperglucémico"), o si existe una disminución de la sensibilidad a la hormona a nivel del receptor celular ("clamp hiperinsulinémico normoglucémico").

La conclusión a la que parecen llegar estas técnicas es a que la alteración se produce preferentemente a nivel periférico: hay un aumento de la resistencia a la acción de la insulina. De hecho, se ha observado que existe un aumento de la secreción de la insulina, pero resulta ineficaz para controlar la glucemia^{8,9}. La importancia de esta disminución de la sensibilidad celular a la acción de insulina radica en su papel como hormona anabólica. Así, en este contexto, aparecerán alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono (hiperglucemia), las grasas (aumento de ácidos grasos libres y glicerol) y las proteínas (utilización de los aminoácidos neoglucogénicos, disminución de las inmunoglobulinas)^{6,10}, con las consecuencias clínicas que de ello pueden derivar.

También se ha estudiado el posible papel de las hormonas contrarreguladoras: cortisol, hormona de crecimiento (GH), glucagón y epinefrina, pero no se han encontrado alteraciones significativas de sus niveles en sangre en

I. INTRODUCCIÓN

relación con el estrés quirúrgico, con excepción de un moderado aumento en la hormona de crecimiento^{2,11,12}. No obstante, actualmente se continúa estudiando su papel en esta respuesta metabólica, ya que no se descarta su relación con la misma. Por otra parte, aparecen cada día nuevos estudios encaminados a averiguar el papel de las citocinas y el bloqueo de los receptores.

Los últimos estudios indican que es muy probable que la principal alteración radique en la célula diana, fundamentalmente a nivel del músculo esquelético. En lo que respecta al mecanismo último por el que se altera la sensibilidad a la insulina, las técnicas de biología molecular han permitido que en la última década se hayan descrito los mecanismos moleculares de captación celular de la glucosa mediada por insulina^{12,13}. Ahora se sabe que el transportador celular de glucosa más importante a nivel de músculo esquelético, músculo cardíaco y adipocitos es el GLUT-4^{14,15}, una proteína transmembrana cuyas alteraciones tienen graves efectos sobre la homeostasis de la glucosa.

En un estudio publicado en 1999, Thorell y col.¹⁶ demuestran, mediante realización de biopsias musculares (vastos laterales), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica (prótesis total de cadera), que la resistencia a la insulina se desarrolla en el período postoperatorio inmediato, y que está en relación con una alteración en la translocación mediada por insulina de la proteína GLUT-4.

I. INTRODUCCIÓN

En otros estudios se confirma la importancia de la compartimentación espacial de moléculas de señal y las enzimas metabólicas en el mantenimiento del balance metabólico. Se sugiere, una vez más, que la translocación proteica juega un papel crucial en la regulación metabólica de la glucosa mediada por la insulina¹⁷.

La proteína GLUT-4 pertenece a una familia de cinco proteínas transmembrana, y es responsable de la captación de glucosa en las células de músculo esquelético y en los adipocitos. En ausencia de insulina o de otros estímulos, más del 90% de esta proteína se localiza en el interior de la célula y, ante estímulos como la insulina o el ejercicio, se expresa como receptor transmembrana. Esta proteína GLUT-4 se comporta de diferente manera a nivel de músculo esquelético y de adipocitos en el ser humano, de modo que se ha observado que en sujetos obesos o pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMNID), su concentración se encuentra reducida en los adipocitos, pero no en las células musculares. Sin embargo, sí parece tener un papel en el caso del músculo esquelético en relación con la resistencia a la insulina relacionada con el envejecimiento. La propia hiperglucemia condiciona una alteración en la captación celular de glucosa mediada por esta proteína, así como la falta de ejercicio¹⁸ (reposo previo a la cirugía), o la presencia aumentada de factores de respuesta inflamatoria, como el $\text{TNF}\alpha$ ¹⁹, el óxido nítrico, la bradicinina o los factores IGF-I e IGF-II.

I. INTRODUCCIÓN

Al parecer, la hiperglucemia tras cirugía se produce tanto en la cirugía programada como en la urgente, y se sugiere que su magnitud varía en función de la importancia de la intervención¹⁰. Así, por ejemplo, distintos estudios indican un aumento de la resistencia a la insulina tras la cirugía abdominal, tanto si ésta se realiza por laparotomía⁴ (se observa, por ejemplo, una reducción del 50% de la sensibilidad a la insulina tras una colecistectomía), como por vía laparoscópica^{20,21}, si bien, la reducción de la sensibilidad a la insulina es significativamente menor cuando se utiliza esta última técnica quirúrgica²².

Por otra parte, aún está por determinar la importancia de factores como el sexo o la edad.

En cuanto a la técnica anestésica, se postula desde hace tiempo su influencia en el incremento de la resistencia a la insulina. Así, algunos autores²³ refieren un menor grado de alteraciones metabólicas cuando se realiza un bloqueo epidural, aparentemente en relación con el bloqueo que esta analgesia produce sobre la liberación de catecolaminas y cortisol. Otros autores²⁴ sugieren que la combinación de anestesia general y epidural suprime en parte el incremento de la concentración plasmática de glucosa, lo cual podría estar en relación con una menor liberación esplácnica de glucosa junto a un incremento en su captación periférica.

Recientemente, se ha logrado demostrar que, efectivamente, el dolor agudo es un factor inductor de resistencia a la insulina en el hombre²⁵, principalmente por

I. INTRODUCCIÓN

afectación del metabolismo no oxidativo de la glucosa. Durante el dolor no se produce la supresión de la secreción endógena de glucosa mediada por insulina, existiendo además un incremento del cortisol sérico y de los ácidos grasos libres, así como de las concentraciones de glucagón y hormona de crecimiento. Aunque la verdadera importancia de estos hallazgos en la respuesta de estrés aún no está clara, parece lógico pensar que pueda influir negativamente en la recuperación de los pacientes quirúrgicos¹⁰, lo que refuerza la teoría de que el tratamiento agresivo del dolor perioperatorio debe ser un objetivo primordial para paliar la reducción postoperatoria de la sensibilidad a la insulina²⁶.

El grado de resistencia postoperatoria a la insulina, el tipo y la duración de la cirugía realizada, o la pérdida de sangre perioperatoria, son factores que pueden influir en la morbilidad de estos pacientes, así como en su estancia media en la Unidad de Cuidados Críticos y en el hospital^{5,10}. Por ello, los esfuerzos de los distintos investigadores se han encaminado en los últimos años al estudio de la fisiopatología de esta alteración metabólica, con la pretensión de minimizar en lo posible sus efectos negativos sobre la correcta recuperación del paciente tras la cirugía programada. Evidentemente, poco puede hacerse para prevenir la respuesta de estrés en el paciente que sufre un trauma agudo, una quemadura o una septicemia, pero sí parece posible evitarla o, al menos paliarla en la práctica quirúrgica habitual.

I. INTRODUCCIÓN

En este sentido, algunos estudios avalan la hipótesis de que el ayuno y el reposo^{27,28} preoperatorios son factores que parecen alterar la respuesta celular a la acción de la insulina^{11,29,30}. Fundamentalmente, el ayuno preoperatorio coloca al organismo en una situación de privación metabólica, con una disminución de la reserva total de hidratos de carbono, alterando la capacidad de respuesta normal del individuo al estrés, lo que condiciona una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina. Esta situación es definida por algunos autores, cuando se produce de manera prolongada en pacientes críticos, como de "autocanibalismo", resaltando la pérdida de masa muscular y de reservas proteicas³¹.

Aunque esto no sería tan llamativo en el paciente quirúrgico, si justifica que muchos autores se replanteen la práctica habitual de mantener al paciente en ayunas durante las 12 horas previas a un acto quirúrgico programado. En este período, los depósitos hepáticos de glucógeno se deplecionan de manera importante lo que genera un metabolismo de ayuno con pérdida neta de grasas y proteínas, glucogenolisis y aumento de la gluconeogénesis³².

Los estudios se han dirigido a sustituir el ayuno preoperatorio por la administración de hidratos de carbono, ya sea dando al paciente una bebida rica en hidratos, de carbono, o bien, administrándolos por vía parenteral^{30,33}.

I. INTRODUCCIÓN

Según diversos estudios³⁴, tras la ingesta oral de una bebida rica en hidratos de carbono, el estómago se vaciaría totalmente en menos de 90 minutos, lo que permitiría la posibilidad de aportarlos al paciente antes de la cirugía sin incrementar el riesgo de broncoaspiración. El aporte oral de hidratos de carbono evitaría problemas asociados con su administración parenteral, como la sobrecarga de fluidos, las complicaciones asociadas a la canalización de venas centrales o la dificultad para mantener normoglucemia. Se ha comprobado recientemente que este aporte oral poco antes de la cirugía reduce la resistencia postoperatoria a la insulina. Esto, por sí solo, parece reducir la estancia media del paciente en un 20%³⁴. Además, la administración de estas bebidas produce una reducción del malestar preoperatorio, al disminuir la sed, el hambre y la ansiedad, mejorando también la fuerza muscular³⁵.

No obstante, para evitar riesgos, la mayoría de los investigadores han preferido la administración intravenosa de glucosa durante el período preoperatorio. Los resultados obtenidos por estos autores sugieren que la administración de una solución de glucosa en el período preoperatorio de la cirugía abdominal u ortopédica, frente al ayuno habitual, podría disminuir la resistencia postoperatoria a la insulina, ya que observaron una reducción de las necesidades de esta hormona en el período postoperatorio²⁹. Esto se traduciría además en un efecto positivo sobre el metabolismo proteico, pues disminuiría el consumo de proteínas y mejoraría la síntesis de las mismas (acción anabólica de la insulina) en el postoperatorio inmediato³⁶, lo que redundaría en un

I. INTRODUCCIÓN

beneficio clínico, al mejorar la reparación tisular y preservar la inmunocompetencia^{37,38}.

Otros autores han planteado la alternativa de administrar durante la cirugía una infusión de insulina a dosis bajas, que también parece tener efectos beneficiosos: disminución de la glucosa plasmática y de los ácidos grasos libres, aumento del lactato plasmático e incremento de los niveles de la hormona de crecimiento³⁹.

En 1998, Nygren y Thorell, realizaron un estudio en el que administraban una infusión continua de glucosa e insulina perioperatoriamente, intentando con ello mantener normoglucemia⁴⁰, concluyendo que esta infusión logra minimizar la respuesta endocrina al estrés y normalizar la sensibilidad postoperatoria a la insulina así como la utilización de sustratos.

Lo que ha llevado a los distintos investigadores a la realización de los estudios citados es la repercusión clínica que la hiperglucemia parece tener en el paciente tras la cirugía.

Recientemente, Desborough⁵, publicaba una revisión de la respuesta de estrés al trauma y a la cirugía que sintetizaba:

- Activación del sistema nervioso simpático
- Respuesta endocrina de estrés
 - Secreción de hormonas hipofisarias

I. INTRODUCCIÓN

- Resistencia a insulina

➤ Cambios inmunológicos y hematológicos

- Producción de citocinas
- Reacción de fase aguda
- Leucocitosis-neutrofilia
- Proliferación de linfocitos

En ella, Desborough analiza la respuesta endocrina, su repercusión metabólica, los mecanismos responsables de su activación y, por otra parte, la importancia que el tipo de anestesia podría tener sobre ella y los potenciales beneficios que su modificación aportaría sobre el resultado quirúrgico.

RESPUESTA ENDOCRINA

Glándula endocrina	Hormonas	Cambio en la secreción
Hipófisis anterior	ACTH GH	Aumenta Aumenta
Hipófisis posterior	AVP	Aumenta
Suprarrenal	Cortisol Aldosterona	Aumenta Aumenta
Páncreas	Insulina Glucagón	Frecuentemente disminuye Pequeños aumentos

I. INTRODUCCIÓN

Las **CONSECUENCIAS METABÓLICAS** de esta respuesta son:

1. Aumento del catabolismo con movilización de sustratos para obtener energía:

Hidratos de carbono: Aumento de la glucosa:

- a) El cortisol y la ACTH estimulan la glucogenolisis y gluconeogénesis hepática.
- b) Disminuye el uso periférico de la glucosa.

Proteínas: Pérdida de peso por el catabolismo de las proteínas musculares y el aumento de la secreción urinaria de nitrógeno.

Grasas: Lipolisis, con aumento del glicerol y los ácidos grasos libres.

2. Retención de agua y sal para mejorar la estabilidad hemodinámica.

ACTIVACIÓN DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS:

- o **Citocinas:** Producidas por leucocitos activados, fibroblastos y células endoteliales, son las

I. INTRODUCCIÓN

responsables de la respuesta inmediata al daño tisular y también inician algunos de los cambios sistémicos. Tras la cirugía mayor, se liberan fundamentalmente la IL-1, IL-6 y TNF- α . La IL-6 es la inductora de los cambios conocidos como respuesta de fase aguda.

- o **IL-6:** Su concentración en condiciones basales es mínima o indetectable; tras 30-60 minutos de la cirugía aumenta; alcanza el máximo después de 24 horas y permanece elevada durante un período postoperatorio de 48-72 horas. Sus incrementos son máximos tras una cirugía agresiva, como la de sustitución articular (prótesis total de cadera), la colorrectal o la cirugía vascular mayor.
- o **Respuesta de fase aguda:** La IL-6 es responsable de la producción hepática de proteínas de fase aguda. La producción de otras proteínas, como la albúmina o la transferrina, disminuye.

EFFECTO DE LA ANESTESIA en la respuesta de estrés a la cirugía:

Parece que los derivados opioides utilizados en la anestesia general y los agentes inductores como el etomidato, logran disminuir la respuesta hormonal al estrés; por otro lado, diversos autores^{23,24} defienden el bloqueo epidural porque tiene este efecto y además disminuye algunas alteraciones metabólicas.

I. INTRODUCCIÓN

Desborough concluye que cualquier medida encaminada a disminuir la respuesta de estrés podría mejorar la recuperación postquirúrgica.

Distintos estudios sugieren que la hiperglucemia puede causar alteraciones en la función inmunitaria, con alteraciones en la función de los macrófagos alveolares, alteraciones en la glucosilación de las inmunoglobulinas o de los factores del complemento, y aumento de las interleucinas mediadoras de la inflamación, fundamentalmente IL-1, IL-6 y TNF⁴¹. Según estos investigadores, esto no sólo ocurriría en la hiperglucemia crónica de los pacientes diabéticos, sino también, en mayor o menor grado, en la hiperglucemia inmediata postoperatoria de los pacientes no diabéticos sometidos a cirugía cardíaca o abdominal mayor.

La hiperglucemia postoperatoria puede aumentar el riesgo de infección nosocomial, que, a su vez, incrementaría la morbilidad y la estancia media de los pacientes en el hospital⁴². Entre las infecciones que pueden aparecer en relación con la hiperglucemia destacan las de la herida quirúrgica y las neumonías.

Inicialmente, los estudios más exhaustivos se realizaron en pacientes sometidos a cirugía abdominal (colecistectomía, cirugía colorrectal) u ortopédica (prótesis total de cadera). En los distintos estudios se administraron, en las horas

I. INTRODUCCIÓN

previas a la cirugía, infusiones intravenosas de glucosa o de glucosa e insulina, apreciando en todos ellos un menor grado de aparición de resistencia a la insulina, si bien las dosis más adecuadas o la velocidad y duración de las mismas, todavía no han sido determinadas.

Existe un grupo de pacientes sometidos a una cirugía de gran magnitud: la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC). Así, en los últimos años, los investigadores han orientado sus trabajos al estudio de la hiperglucemia postoperatoria que se desarrolla tras estas intervenciones, para intentar controlarla.

Recordemos que, en estos pacientes, la agresión es especialmente importante porque:

- El proceder anestésico requiere una monitorización muy invasiva y se trata de una anestesia de larga duración.
- La cirugía supone una agresión importante, de varias horas de duración, con sangrado generalmente considerable, lo que se asocia a otros factores relevantes, como la heparinización, la hipotermia y la derivación de la circulación a una bomba de circulación extracorpórea.

I. INTRODUCCIÓN

- Se requieren con frecuencia agentes inotrópicos o transfusión de derivados sanguíneos en el período intra y postoperatorio.

Todos estos factores, en conjunto, o incluso individualmente, pueden alterar el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas durante y tras la cirugía^{43,44}. La cirugía de revascularización coronaria induce hipermetabolismo e incremento sustancial de la ventilación, con riesgo de hipoxemia durante las fases de compromiso de la reserva miocárdica⁴⁵. Parece que la hipotermia induce en mayor grado la aparición de resistencia a la insulina que la normotermia^{46,47,48}.

En estos pacientes se ha sugerido además la existencia de una relación entre la resistencia a la insulina tras la cirugía de revascularización coronaria y la progresión de la arterioesclerosis al cabo de 5 años⁴⁹. Otros autores hablan de la posibilidad de que desarrollen una intolerancia a la glucosa o, incluso, una diabetes mellitus franca durante el primer año del postoperatorio⁵⁰.

En un artículo reciente, Jacob y col.⁵¹ describen con detalle en qué consisten los cambios metabólicos tras la cirugía cardíaca:

- Existe un aumento de la demanda de oxígeno, lo que ocasiona un desequilibrio entre la perfusión y la demanda.

I. INTRODUCCIÓN

- Durante la circulación extracorpórea se activa la respuesta endocrina, lo que se traduce en un aumento de la actividad del eje renina-angiotensina-aldosterona, que permanece elevada durante horas. Esto provoca una disminución del flujo sanguíneo esplácnico, que no mejora cuando se utilizan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS). También aumentan la vasopresina y la epinefrina.
- Se activan los factores del complemento y de la coagulación, así como la calicreína y la cascada fibrinolítica.
- Las catecolaminas endógenas y las drogas adrenérgicas tienen efectos metabólicos: aumentan la gluconeogénesis, activan el ciclo de Cori y el ciclo glucosa-alanina, además de producir una elevación transitoria de los ácidos grasos libres y del glicerol. Respecto a las hormonas metabólicas, no se aprecian concentraciones alteradas de glucagón, mientras que la insulina puede aumentar, disminuir o permanecer inalterada.
- La anestesia y la CEC inducen alteraciones en el número de leucocitos circulantes, los monocitos y la producción de citocinas. Se observan niveles elevados

I. INTRODUCCIÓN

de TNF, IL-1 e IL-6. Se sabe además que el TNF α y la IL-1 β deprimen la función miocárdica⁵².

En resumen, la cirugía cardíaca con CEC induce cambios importantes en la perfusión sistémica y regional y en el metabolismo. Jakob y col. sugieren que estas alteraciones pueden atenuarse con intervenciones sobre la dosis y el tipo de anestesia⁵³, el control de la glucemia y las técnicas de recalentamiento.

Por otra parte, la hipotermia intraoperatoria reduce la capacidad fagocítica de los neutrófilos, lo que puede explicar la menor resistencia a la infección observada durante la hipotermia⁵⁴.

Por todos estos motivos, se han realizado estudios orientados a averiguar la importancia que la hiperglucemia postoperatoria tiene sobre la recuperación del miocardio. Para ello, los distintos autores han sugerido la administración de infusiones de insulina a dosis baja^{55,56,57}, o bien la infusión de glucosa, insulina y potasio^{58,59,60}.

La administración aislada de insulina para mantener normoglucemia, produjo algunos casos de hipoglucemias graves postoperatorias, por lo que en principio, no parece una opción muy acertada.

Respecto a los beneficios de la administración de glucosa y potasio asociados a la insulina, parece que los distintos

I. INTRODUCCIÓN

autores encuentran resultados concluyentes. Por una parte, se demuestra un mejor control de la glucemia plasmática, consecuencia de la disminución de la resistencia a la insulina⁶¹. Por otra parte, esta infusión consigue una mejor protección miocárdica⁶², ya que se ha visto que se produce una reducción de las resistencias vasculares sistémicas, con aumento del índice cardíaco y disminución del trabajo ventricular.

Existen trabajos que refieren que la administración de insulina y glucosa resulta en un incremento de la reserva de glucógeno del miocardio⁶³, disminuyendo, en pacientes sometidos a sustitución de la válvula mitral, las complicaciones hemodinámicas como arritmias o hipotensión arterial^{64,65}, con claros beneficios para este tipo de enfermos.

Con la infusión de glucosa e insulina también se observó algún episodio de hipoglucemia, si bien no hubo repercusión clínica, por lo que los beneficios parecen superar claramente este riesgo.

Otros autores describen que la administración de glucosa o de soluciones conteniendo lípidos pueden aportar al miocardio los sustratos necesarios para disminuir la resistencia a la insulina y lograr una mejor protección cardíaca⁶⁶.

I. INTRODUCCIÓN

En alguno de los trabajos publicados sobre este tema, se postulan también las posibles ventajas de añadir glucosa en la solución de cebado de la bomba de circulación extracorpórea⁶⁷.

En resumen, diversos grupos de investigadores han focalizado su atención en los últimos años en intentar paliar en lo posible la respuesta metabólica al estrés quirúrgico. Del mismo modo, evalúan distintos parámetros para intentar determinar los posibles beneficios:

- El grupo dirigido por los suecos Nygren y Thorell plantea inicialmente la administración de soluciones de glucosa, por vía oral³⁰ o intravenosa²⁹, en sujetos sometidos a cirugía abdominal y, más adelante⁴⁰ (1999), la administración de una solución conteniendo glucosa e insulina desde tres horas antes del inicio de la cirugía. Utilizan para sus estudios el "clamp normoglucémico", analizando únicamente la repercusión de esta medida sobre la sensibilidad periférica a la insulina.
- En Inglaterra, Crowe³⁷ y su grupo, estudian cómo la administración oral de hidratos de carbono disminuye el catabolismo proteico, mientras que Hall³⁹ valora la repercusión de la administración aislada de insulina preoperatoriamente. Este último analiza la influencia de esta medida sobre los niveles plasmáticos de glucosa, lactato, β -hidroxibutirato y ácidos grasos

I. INTRODUCCIÓN

libres, comparándolos con un grupo control. Observa cómo el control de la hiperglucemia postoperatoria provoca una disminución de la respuesta metabólica al estrés, más concretamente, evita el incremento observado en los niveles plasmáticos de la hormona de crecimiento.

➤ En Estados Unidos de América, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, Chaney⁵⁵ analiza esta misma medida, es decir, la administración aislada de insulina, con escasos beneficios, apareciendo incluso algún caso de hipoglucemia grave sintomática.

➤ Los trabajos realizados en Francia por el equipo de Girard⁶², se basan en la administración previa a la cirugía cardíaca de una solución conteniendo glucosa, insulina y cloruro potásico. Obtienen, además de una menor alteración de la sensibilidad a la insulina, una mejor protección miocárdica, traducida en un aumento del índice cardíaco y de la contractilidad ventricular, con disminución de las dosis de agentes inotrópicos requeridas.

En todos estos trabajos, la infusión se inició en el período preoperatorio, durante la cirugía o en postoperatorio inmediato. Se necesita todavía un mayor número de estudios para intentar asegurar que estas infusiones logran el efecto deseado, así como para llegar a determinar la

I. INTRODUCCIÓN

dosis, duración y tiempo de administración de la solución de glucosa e insulina.

Muchos de los citados trabajos se limitan a evaluar el control logrado sobre la glucemia, pero no analizan la repercusión clínica de esta medida. No explican si con ello disminuyen las complicaciones que parecen estar asociadas con la hiperglucemia y que son similares a las que aparecen en los pacientes con verdadera diabetes mellitus⁶⁸, como las infecciones perioperatorias, la mala cicatrización de las heridas o el aumento de la estancia media hospitalaria.

También son necesarios estudios que analicen la importancia que la falta de acción de la insulina tiene sobre otros metabolitos.

En publicaciones muy recientes se valora ya la importancia que el control del hipercatabolismo tiene en la evolución del paciente crítico. Así, se estudia el papel que la infusión de insulina tiene sobre el manejo de los aminoácidos en el músculo esquelético y con ello en el balance nitrogenado⁶⁹, que se sabe se hallan alterados por la resistencia a la hormona de crecimiento y por el descenso en la producción y actividad del IGF-I, que lleva al consumo de proteínas musculares⁷⁰.

En definitiva, cada vez parece más claro que un control agresivo de la glucemia reduce sustancialmente la morbilidad y mortalidad de los pacientes quirúrgicos que requieren cuidados intensivos prolongados⁷⁰. En este

I. INTRODUCCIÓN

sentido, algunos autores hablan de la importancia de mantener cifras de glucosa en plasma iguales o menores de 110 mg por decilitro en el paciente crítico⁷¹.

Parece evidente, por todo lo anteriormente expuesto, que conseguir reducir la resistencia a la insulina constituye un reto para el anestesiólogo, el intensivista o reanimador, y para el cirujano, ya que disminuiría el índice de complicaciones postquirúrgicas inmediatas relacionadas con la misma. Además, se lograría, probablemente, mejorar el pronóstico final del paciente.

Los estudios actuales se centran en analizar cómo la disminución de la respuesta metabólica al estrés quirúrgico puede influir en parámetros como la inmunidad plasmática, el lipidograma, el balance nitrogenado, la estancia media hospitalaria o la morbilidad⁷².

II. OBJETIVOS

1. Demostrar la existencia y la magnitud de la respuesta de estrés, manifestada fundamentalmente como hiperglucemia y resistencia a la insulina en el paciente sometido de forma programada a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.
2. Realizar un estudio de la respuesta metabólica de estrés en pacientes sin alteraciones conocidas del metabolismo de la glucosa para valorar la verdadera influencia de la agresión quirúrgica en la normal utilización de la glucosa.
3. Reducir el ayuno preoperatorio al que se somete a los pacientes programados para cirugía cardíaca con CEC, administrando glucosa e insulina vía intravenosa para aumentar el aporte de hidratos de carbono como fuente de energía y mejorar el metabolismo durante la recuperación postquirúrgica.
4. Demostrar la utilidad de la administración de glucosa e insulina para disminuir la aparición de resistencia a la insulina en el contexto de la respuesta de estrés en el período postoperatorio.
5. Valorar la capacidad de la glucosa e insulina administradas para disminuir el catabolismo de sustratos alternativos como las proteínas.
6. Valorar la eficacia de la administración de glucosa e insulina para disminuir las alteraciones de los lípidos y

II. OBJETIVOS

las moléculas de la inflamación relacionadas con la respuesta de estrés postquirúrgico.

7. Evaluar los posibles beneficios clínicos de la administración de glucosa e insulina en la recuperación postquirúrgica de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

III. 1. DISEÑO

Basándonos en la literatura, nuestro estudio fue diseñado para su aplicación en pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada con circulación extracorpórea (CEC).

Se diseñó un estudio *prospectivo, simple ciego, aleatorizado* mediante tabla de números aleatorios generados por ordenador para la asignación de los pacientes a un grupo control (grupo C) o a un grupo glucosa (grupo G).

Así, se seleccionaron aleatoriamente 20 pacientes no diabéticos, programados indistintamente para cirugía valvular y/o de revascularización coronaria. Los pacientes del grupo C mantuvieron el habitual ayuno preoperatorio, y los del grupo G recibieron glucosa e insulina.

El estudio se diseñó para un tamaño de muestra de 20 pacientes. Para ello, se determinó previamente el tamaño muestral requerido para una potencia estadística adecuada.

III. 2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Fueron incluidos pacientes de ambos sexos, con edad superior a 18 años, que iban a ser sometidos a CEC para cirugía de revascularización coronaria o recambio valvular. Los pacientes debían tener capacidad para comprender los

III. PACIENTES Y MÉTODOS

objetivos del estudio, participar de forma voluntaria en el ensayo y se obtenía su aceptación mediante firma del consentimiento informado.

III. 3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, a los que padecían diabetes mellitus tipo I o tipo II, a los pacientes diagnosticados de intolerancia a la glucosa y a aquellos que recibían tratamiento con fármacos que puedan alterar el metabolismo de la glucosa. Igualmente fueron excluidos aquellos enfermos que padecían alguna enfermedad terminal, alteraciones graves del sistema nervioso central, historia de enfermedad psiquiátrica o incapacidad para comprender los objetivos del estudio.

III. 4. PACIENTES

Se seleccionaron 22 pacientes para su inclusión en el estudio. Dos casos fueron rechazados para su inclusión final en el ensayo por errores en la toma de muestras.

De este modo el estudio se realizó sobre 20 pacientes, 10 de ellos asignados al grupo C y 10 al grupo G. A continuación se refiere el tipo de cirugía al que fueron sometidos:

III. PACIENTES Y MÉTODOS

TIPO DE CIRUGÍA	GRUPO G	GRUPO C
Sustitución valvular (S.V.) x 1	4	4
Sustitución valvular x 2	0	2
S.V. + By-pass x 1	3	1
S.V. + By-pass x 2	1	0
By-pass x 1	0	0
By-pass x 2	0	2
By-pass x 3	2	1
TOTAL (n = 20)	10	10

Tabla 1. Tipo de cirugía.

El estudio se inició en Mayo de 2000 y la toma de muestras finalizó en Noviembre de 2000.

El proyecto fue presentado ante el Comité de Ética de la Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario "La Paz", y se obtuvo la aprobación para su realización el día 15 abril de 2000.

Se entregó una "Hoja de Información al Paciente" a todos los enfermos incluidos en el proyecto, y se obtuvo, en todos los casos, la firma del consentimiento informado. Del mismo modo se informó a los candidatos del carácter confidencial de los resultados obtenidos, así como de la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento de la realización del mismo, si así lo deseaban.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un "Cuaderno de Recogida de Datos" en el que se registraron, en cada caso, parámetros analíticos, variables clínicas, factores relativos a la cirugía, y los posibles efectos adversos.

III. 5. MÉTODOS

El seguimiento de cada paciente comenzaba con una visita el día anterior a la intervención y finalizaba en el momento del alta del Hospital. Durante este tiempo se realizaron las determinaciones que se detallan a continuación.

En primer lugar, se comprobaba que, al revisar sus antecedentes personales, el sujeto cumplía los criterios de inclusión en el estudio y que no presentaba ningún criterio de exclusión, así como los tratamientos que tomaba de forma crónica o puntual. Se recogían en cada caso la edad, el sexo, la talla y el peso y se calculaba el índice de masa corporal (IMC).

Entre los *antecedentes personales* se hizo especial hincapié en los considerados de riesgo cardiovascular:

- ♦ Tabaquismo
- ♦ Obesidad (IMC)
- ♦ Hipercolesterolemia y su tratamiento
- ♦ Hiperuricemia y su tratamiento
- ♦ Hipertensión arterial y su tratamiento

III. PACIENTES Y MÉTODOS

- ♦ Patología coronaria isquémica; antecedentes de angor o infarto agudo de miocardio
- ♦ Cirugía cardíaca previa
- ♦ Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- ♦ Recibir o no tratamiento con los siguientes fármacos:
 - Betabloqueantes
 - Antagonistas de los canales del calcio
 - Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAS)
 - Diuréticos
 - Estatinas
 - Antiagregantes plaquetarios

III. 5. A. PROCEDIMIENTO:

Se realizó la visita preanestésica a todos los pacientes, y se valoraron, como ya se ha explicado, los datos relevantes de la historia clínica y el cumplimiento de los criterios de inclusión en el estudio.

El día anterior a la intervención, con el sujeto en ayunas durante un período mínimo de ocho horas, se procedía a la canalización de dos vías periféricas, una en cada miembro superior. Una de ellas era utilizada para la obtención de muestras, y la otra para la inyección de glucosa e insulina.

En este momento (tiempo 0) se obtenían muestras para la determinación de los niveles plasmáticos basales de:

III. PACIENTES Y MÉTODOS

- Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF).
- Lípidos y ácidos grasos no esterificados.
- Aminoácidos.
- Glucosa e insulina.

A continuación se procedía a la determinación de la **Sensibilidad a la Insulina**, mediante la aplicación del **Modelo Matemático Mínimo**⁷³.

III. 5. A.1 MODELO MATEMÁTICO MÍNIMO

Este modelo se basa en el conocimiento de la capacidad de la hormona insulina para estimular la captación de la glucosa por células "in vitro" en pocos minutos. Se sabe también que, este mismo estímulo ejercido por la insulina, se produce mucho más lentamente "in vivo", requiriendo varias horas para lograr lo que se ha llamado un "estado de equilibrio" (*steady state*).

La explicación a esta mayor lentitud de acción es el tiempo que la insulina precisa para cruzar la barrera endotelial que separa la sangre y el espacio intersticial. Precisamente este

III. PACIENTES Y MÉTODOS

retraso dinámico puede diferir entre sujetos sanos e individuos diabéticos.

Partiendo de estos datos se diseñó un método que permitiera conocer la sensibilidad a la insulina (SI), englobando el efecto dinámico y el estado de equilibrio de la insulina sobre los hidratos de carbono. Para ello se utilizó un modelo matemático, mediante la introducción de los datos digitalizados en el ordenador.

Teoría: Cuando se inyecta glucosa a animales de laboratorio se observa que su descenso en sangre no es exponencial, sino que sigue un complejo patrón. La vuelta a los niveles basales de glucemia incluye cuatro fases (Fig. 1):

1. Inmediatamente después de la inyección se produce un rápido descenso de la glucemia explicado por la redistribución extracelular (fase 1);
2. Un período corto (8-15 minutos) en el que el descenso de la glucosa se debe principalmente a su propia desaparición del plasma (fase 2), independientemente de la respuesta dinámica de la insulina (*efectividad de la glucosa*);
3. El efecto del incremento de la insulina en plasma e intersticio (*respuesta dinámica*), que acelera el descenso de la glucosa en sangre, incluso a niveles inferiores a los

III. PACIENTES Y MÉTODOS

- basales (fase 3). La mínima concentración de glucosa en plasma se mide a los 45 minutos, momento de máximo efecto de la insulina;
4. La recuperación del nivel basal de glucosa entre los 45 y 180 minutos (fase 4), debida a la acción lenta de la insulina (tiempo requerido por la hormona para pasar desde el plasma al espacio intersticial).

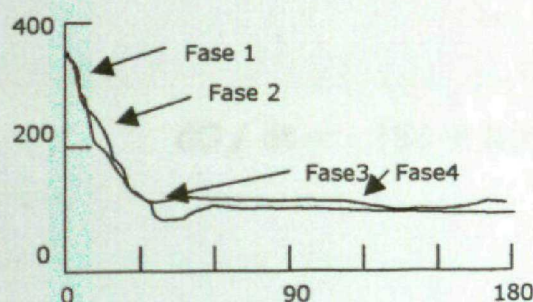


Fig. 1. Fases del descenso de glucosa tras inyección de la misma en perros. En el eje de ordenadas se representa la glucosa (mg/ml) y, en el de abscisas el tiempo (minutos).

Basándose en esta curva, Bergman valora la capacidad de una respuesta de insulina plasmática suprabasal para acelerar el descenso de la glucosa tras la inyección de la misma.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

El método se fundamenta en dos ecuaciones diferenciales:

Significado de los parámetros que se usan en este estudio:

- La *ecuación 1* expresa la capacidad de la insulina intersticial para acelerar el ritmo de descenso de la glucosa. Este, está determinado por el propio incremento de la glucosa (efectividad de la glucosa: S_G), así como por la capacidad de la insulina intersticial para acelerar la captación celular de glucosa y suprimir la producción de glucosa en el hígado ($X(t)$).

$$dG / dt = - \{ S_G + X(t) \} \times G$$

- La *ecuación 2* incluye la cinética de la transferencia de insulina entre el plasma y el compartimento intersticial, donde la hormona actúa.

$$dX / dt = p_2 \times I(t) - p_3 \times X(t)$$

Esta ecuación describe la dinámica lenta por la que la insulina ($I(t)$) entra en el compartimento remoto ($X(t)$). p_2 describe la habilidad de la insulina para cruzar la barrera endotelial y llegar al intersticio; p_3 es el índice fraccionado de desaparición de la insulina desde el compartimento intersticial. Se asume que p_3 está determinado por la internalización celular y degradación de la hormona.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

Significado de los **parámetros** útiles en este estudio:

- **SI:** Sensibilidad a la insulina. Representa el incremento fraccional en $5,1 \times 10^4$ de la utilización neta de glucosa por unidad incrementada por minuto por $\mu\text{U/ml}$ de insulina. Es decir, el grado en que un incremento dado de la insulina plasmática aumentará la excreción fraccionada neta de glucosa desde el líquido extracelular. Este parámetro se calcula como: $SI = p_2 / p_3$.
- **SG:** Efectividad de la glucosa. El efecto de la glucosa por sí misma cuando aumenta a 0,021 por minuto, para reforzar la desaparición neta de la glucosa a niveles basales independientemente de la acción de la insulina.
- **G₀:** Glucosa inicial.
- **ΔIR :** Respuesta aguda a la insulina, desde el minuto 0 al minuto 10. Sería representativo de la primera fase de respuesta a la insulina.

Para el estudio de la sensibilidad a la insulina con este método, se propusieron varios protocolos. El que se ha utilizado en este estudio se basa, como se detalla más adelante (metodología), en la inyección intravenosa de glucosa e insulina.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

El programa se basa en la comparación del curso que se predice con el modelo real.

III. 5. A₂ METODOLOGÍA:

Una vez canalizadas las dos vías periféricas se procedía a sacar las muestras en situación basal. Para disminuir posibles errores se extrajeron en cada caso tres muestras, distanciadas 5 minutos. La última se consideraba el minuto 0. A continuación se inyectaban 0,3 mg/kg de glucosa (glucosmon^R 50%) durante 2 minutos. Se extraían muestras seriadas según se detalla a continuación, hasta un total de treinta y, en el minuto 20, se administraba insulina a razón de 0,03 u/kg (Actrapid^R). En los minutos 30, 60 y 120 se obtenían también muestras para determinación de ácidos grasos.

Toma de muestras en los minutos:

-10, -5, 0 (*inyección de glucosa*), 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19 (*inyección de insulina*), 22, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 100, 120, 140, 160, 180

Todas las muestras eran llevadas al laboratorio, donde se procedía a su centrifugación para la obtención de suero que era congelado a - 40°C para su análisis posterior.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

El día de la intervención, 3 horas antes del comienzo de la cirugía, se procedía a la administración de suero a los pacientes, utilizando una bomba de infusión (Abbott), con el siguiente contenido:

- Pacientes del grupo C: 500 cc de suero salino fisiológico a razón de 2 ml/kg/h.
- Pacientes del grupo G: 500 cc de suero conteniendo glucosa al 20% e insulina (Actrapid[®]) a razón, respectivamente, de 0,3 g/kg/h y 0,8 mU/kg/min.

A la llegada del paciente a la sala de operaciones se procedía a la extracción de una muestra de sangre para determinación de la glucemia basal (*preinducción*). La extracción se repetía a los 5 minutos de la entrada en circulación extracorpórea, a los 30 minutos (*hipotermia estable*) y tras la salida de CEC.

Se registraban los siguientes datos relativos a la intervención:

- Hora de inducción anestésica;
- Hora de entrada en CEC;
- Duración de la CEC;
- Tiempo de isquemia (pinzamiento aórtico);
- Hora de salida de CEC;
- Hora de finalización de la cirugía;
- Duración total de la intervención (cirugía y anestesia);

III. PACIENTES Y MÉTODOS

- Inotrópicos para la salida de CEC:
 - Dobutamina
 - Adrenalina
 - Noradrenalina
- Necesidad de transfusión intra y postoperatoria;
- Hora de llegada a la Unidad de Reanimación.

Una vez en la Unidad de Reanimación se mantuvo la infusión de los respectivos sueros durante 3 horas. Se realizaron nuevas determinaciones de glucemia transcurridas 4 y 8 horas desde el fin de la cirugía.

III. 5. B. TÉCNICA ANESTÉSICA

A la llegada del paciente a quirófano se procedió a la monitorización del ritmo cardíaco mediante dos derivaciones electrocardiográficas (ECG), de la saturación periférica de oxígeno (SpO_2) y de la tensión arterial cruenta, canalizando una arteria radial (20G). El paciente portaba una vía venosa de grueso calibre (14G), ya cateterizada en la Planta para el estudio preoperatorio y, tras la inducción anestésica, se procedió en todos los casos a la canalización de una vía venosa central (yugular o subclavia) mediante un catéter de tres luces (16,18,18 G) de 20 cm.

Se administraron 2 g de cefazolina o 1 g de vancomicina i.v., en los pacientes alérgicos a betalactámicos, para la

III. PACIENTES Y MÉTODOS

profilaxis antibiótica. Tras la salida de CEC se repitió la dosis de cefazolina.

La inducción anestésica se realizó con midazolam 0,05 mg/kg, fentanilo 20 µg/kg, etomidato 0,2 mg/kg y pancuronio 0,1 mg/kg. Se ventiló con circuito manual a 10 lpm con O₂ al 100 % durante 3-4 minutos, para proceder posteriormente a la intubación endotraqueal.

Para la ventilación mecánica se utilizó un respirador modelo "Cato" de Dräger, con los siguientes parámetros: volumen corriente de 8-10 ml/kg, 12 respiraciones/min, relación inspiración : espiración = 1 : 2, FiO₂ = 0,4 (mezcla oxígeno/aire).

El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano al 1,5 %, hasta la entrada en CEC, y desde ese momento se utilizó midazolam a 0,2 mg/kg/h. Se administró pancuronio (0,02 mg/kg) antes de entrar en CEC y a la salida de la misma. En la cirugía de revascularización coronaria se administró nitroglicerina en perfusión continua a 0,25 - 0,5 µg/kg/min desde el despinzamiento aórtico. En los pacientes en los que fue preciso se utilizaron agentes vasoactivos (dobutamina, noradrenalina, adrenalina). Se administró suero salino fisiológico según las necesidades y la presión venosa central. Sólo se transfundió a la salida de CEC cuando la hemoglobina fue menor de 7,5 mg/dl.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

III. 5. C. TÉCNICA QUIRÚRGICA

La circulación extracorpórea se realizó con una máquina de CEC Stockert (Stockert Instruments) de flujo pulsátil y un oxigenador de membrana (Monolyth Sorin Biomedica). El equilibrio ácido-base se mantuvo mediante el sistema "alfa-stat" y se realizó hipotermia moderada a 28-29 °C. Para el cebado de la máquina de CEC se utilizaron: 1500 ml de suero glucosalino, 250 ml de bicarbonato 1/6 Molar, 250 ml de manitol al 20%, 30 mg de heparina sódica y 20 mEq de potasio, en forma de cloruro potásico. En todos los casos se administró heparina (3 mg/kg) directamente en la aurícula derecha y, una vez comprobado que el Tiempo de Coagulación Activado (TCA), que es el parámetro empleado habitualmente durante la cirugía cardíaca para el control de heparinización, era mayor de 300 segundos, se entró en CEC. Durante la CEC se realizaron mediciones seriadas del TCA y gasometrías extraídas directamente desde la bomba de perfusión.

Se utilizó cardioplejia hemática fría y, durante el recalentamiento, cardioplejia hemática caliente de reperfusión.

Tras el pinzamiento aórtico se procedió a la realización de la técnica quirúrgica: cirugía de revascularización coronaria con puentes de vena safena y/o arteria mamaria interna, o, sustitución valvular con prótesis biológicas o mecánicas, según la indicación.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

Tras la salida de CEC se procedió a revertir la heparinización con protamina a dosis variable, calculada según el TCA.

III. 5. D. UNIDAD DE REANIMACIÓN

El paciente era trasladado dormido, sedado e intubado a la Unidad de Reanimación, donde se conectaba a ventilación mecánica. Aquí, se procedía a la vigilancia de las constantes vitales, incluida la temperatura corporal y, cuando las condiciones eran las adecuadas, a su extubación.

Además de medir la glucemia, como ya se ha explicado, a las 4 y 8 horas del final de la intervención, se realizaba una nueva medición de la sensibilidad a la insulina con el modelo ya descrito a las 24 horas de la salida de quirófano, nuevamente tras un ayuno mínimo de 8 horas.

También en este momento se repetían las determinaciones de Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF); lípidos y ácidos grasos; aminoácidos (perfil).

En la Unidad de Reanimación se recogieron los siguientes datos:

- Temperatura corporal a la llegada.
- Analítica (hemograma, bioquímica) a la llegada y cada 12 horas.
- Necesidad de transfusión.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

- Signos de infección de la herida quirúrgica o de otro origen.
- Alteraciones de la radiografía de tórax.
- Estancia media en Unidad de Reanimación y los motivos de una permanencia prolongada en la misma.

Se mantuvo la infusión del suero estudio o control durante tres horas y, después de esto ningún paciente recibió glucosa ni insulina.

Transcurridos 5 días de la intervención con el paciente en la Unidad de Reanimación o en Planta de hospitalización se repetía la analítica, valorando de nuevo la glucemia y resto de la bioquímica, así como el hemograma.

Se registraron los posibles efectos adversos y se preguntó al paciente acerca de su grado de satisfacción con el estudio. Ningún enfermo sufrió efectos adversos graves relacionados con el desarrollo del estudio y ningún paciente falleció durante la realización del mismo.

Por último, se registró la estancia total en el hospital.

III. 5. E. MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS 9.0 (SPSS Inc).

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. **Análisis estadístico:** La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y, la de los datos cuantitativos, mediante la media, la mediana y la desviación estándar (mínimo, máximo).
2. Se han calculado los porcentajes relativos respecto a la situación preoperatoria como: $\{(pre-post)/pre\} \times 100$.
3. La comparación entre los datos cualitativos se realizó mediante el test exacto de Fisher o el test de la Chi-cuadrado, según la distribución de los datos. La comparación entre los datos cuantitativos se realizó mediante el test de la U de Mann-Whitney o el test de la t-Student para datos independientes.
4. La comparación entre los datos preoperatorios y postoperatorios dentro de cada grupo, se realizó mediante el test de Wilcoxon.
5. La variación entre los datos preoperatorios y postoperatorios según el grupo (glucosa, control), se analizó mediante el análisis de la varianza de dos factores (tiempo, grupo) con medidas repetidas en uno de ellos (tiempo, igual en pre y post).

III. PACIENTES Y MÉTODOS

6. Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y, como valores significativos, aquéllos con $p < 0,05$.

III. 5. F. TÉCNICAS ANALÍTICAS

- El análisis de Interleucina 1 (IL-1), Interleucina 6 (IL-6), Factor de Necrosis Tumoral (TNF) se realizó mediante radioinmunoensayo.
- Los lípidos y ácidos grasos no esterificados se midieron con el Método NEFA C de Wako^R.
- Los aminoácidos se midieron con cromatografía.
- Para la medición de glucosa se empleó el método enzimático hexoquinasa.
- La insulina fue determinada con estudio inmunorradiométrico con doble anticuerpo monoclonal.

Grupo	Total	1	2	3
Edad (años)	62,25 ± 10,05	64,4 ± 10,98	60,9 ± 10,72	61,4 ± 10,55

IV. RESULTADOS

IV. 1. 3. Índice de Masa Corporal (I.M.C.)

IV. 1. Características de los pacientes.

No hubo diferencia significativa en el I.M.C. entre ambos grupos.

IV. 1. 1 Sexo

Grupo	Total	G	C	p
-------	-------	---	---	---

De los 20 pacientes, el 80% fueron hombres y el 20% mujeres.

En el grupo Glucosa, el 100% eran hombres, mientras que en el grupo Control el 60% fueron hombres, frente al 40% de mujeres.

No hubo diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,087$).

Entre los dos grupos en los antecedentes de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, hipercolesterolemia,

IV. 1. 2. Edad

No hubo diferencia significativa en la edad entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
Edad (años)	62,65 \pm 10,45	64,4 \pm 10,98	60,9 \pm 10,17	0,436

Si se detectó diferencia estadísticamente significativa en el consumo cooperativo de antiagregantes, con los 37 adheridos en el grupo glucosa ($p = 0,05$).

IV. RESULTADOS

IV. 1. 3. Índice de Masa Corporal (I.M.C.)

No hubo diferencia significativa en el I.M.C. entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
I.M.C. (Kg)	27,6 ± 3,46	28,69 ± 4,03	26,52 ± 2,56	0,280

IV. 1. 4. Antecedentes personales

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los antecedentes clínicos analizados: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, cardiopatía isquémica y cirugía cardíaca previa.

Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en el consumo de tabaco, de medicamentos como los beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), estatinas ni diuréticos.

Sí se detectó diferencia estadísticamente significativa en el consumo preoperatorio de antiagregantes, con mayor número de consumidores en el grupo glucosa ($p < 0,05$).

IV. RESULTADOS

IV. 1. 5. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

No hubo diferencia significativa en la FEVI preoperatoria entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
FEVI (%)	58,35 ± 13,39	62 ± 10,8	54,7 ± 15,24	0,393

IV. 2. Variables metabólicas

IV. 2. 1. Glucosa en la inducción (G I)

Hubo diferencia significativa en la glucosa inicial entre ambos grupos, siendo mayor en el grupo glucosa ($p < 0,05$).

Grupo	Total	G	C	p
G I	127,4 ± 43,12	152 ± 49,78	102,8 ± 10,12	0,019

IV. RESULTADOS

IV. 2. 4. Glucosa al final de la intervención (G-F)

IV. 2. 2. Glucosa a los 5 minutos de CEC (G-5)

No hubo diferencia significativa en la G-5 entre ambos

No hubo diferencia significativa en la G-5 entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
G-5	441,4 ± 50,66	434,4 ± 60,28	448,5 ± 40,91	0,529

IV. 2. 3. Parámetros en relación con la resistencia a insulina

La sensibilidad a la insulina (SI), a la glucosa (G), a la IE, y

IV. 2. 3. Glucosa a los 30 minutos de CEC (G-30)

preoperatorios entre ambos grupos, los valores

No hubo diferencia significativa en la G-30 entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
G-30	421,5 ± 68,30	431,6 ± 76,68	411,5 ± 61,16	0,579

No hubo diferencia estadísticamente significativa en los parámetros entre los grupos en el período preoperatorio ni en el postoperatorio, ni en la variación entre ambos períodos.

IV. RESULTADOS

IV. 2. 4. Glucosa al final de la intervención (G-F)

No hubo diferencia significativa en la G-F entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
G-F	375 ± 73,39	390,6 ± 88,97	359,4 ± 54,01	0,481

IV. 2. 5. Parámetros en relación con la resistencia a insulina.

La sensibilidad a la insulina (SI), a la glucosa (SG), el Δ IR, y la glucosa basal se analizaron comparando los valores preoperatorios entre ambos grupos, los valores postoperatorios entre los grupos y los porcentajes relativos de variación entre los valores pre y postoperatorios.

Se detectó diferencia estadísticamente significativa en la glucosa basal preoperatoria entre ambos grupos ($p < 0,05$), siendo mayor en el grupo glucosa.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en estos parámetros entre los grupos en el período preoperatorio ni en el postoperatorio, ni en la variación entre ambos períodos.

IV. RESULTADOS

IV. 2. 5. Glucosa al 5º día de la intervención (G-5º)

Se analizaron los perfiles de glucosa en cada individuo en

IV. 2. 6. Glucosa al 5º día de la intervención (G-5º)

No hubo diferencia significativa en la G-5º entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	P
G-5º	104,55 ± 14,71	101,7 ± 11,34	107,4 ± 17,61	0,529

IV. 2. 7. Patrón lipídico

Se midieron los niveles de lípidos y de ácidos grasos en situación basal y transcurridas 24 h del final de la intervención.

No hubo diferencia significativa en los niveles basales de lípidos y ácidos grasos entre los grupos en el período postoperatorio, ni en el postoperatorio, ni en la variación entre ambos períodos.

IV. RESULTADOS

IV. 2. 8. Aminoácidos

Se analizó el perfil de aminoácidos en cada individuo en condiciones basales (preoperatorio) y a las 24 horas de la intervención. Se compararon estos perfiles entre los grupos en cada período, así como la variación entre ambos períodos en cada grupo.

Los aminoácidos se analizaron tanto individualmente como agrupados en glucogénicos, cetogénicos y glucocetogénicos (glucogénicos y cetogénicos):

GLUCOGÉNICOS	GLUCOCETOGÉNICOS	CETOGENICOS
Alanina	Isoleucina	Leucina
Arginina	Fenilalanina	Lisina
Asparragina	Triptófano	
Aspártico	Tirosina	
Cisteína		
Glutamato		
Glicina		
Histidina		
Metionina		
Prolina		
Serina		
Treonina		
Valina		

IV. RESULTADOS

Se analizaron además los niveles de hidroxiprolina, taurina, citrulina y ornitina.

IV. 2. 8. 1. Análisis independiente de aminoácidos:

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores basales preoperatorios de:

- Aspártico, mayor en el grupo control ($p = 0,029$)
- Glicina, mayor en el grupo control ($p = 0,043$)
- Fenilalanina, mayor en el grupo control ($p = 0,023$)

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores postoperatorios de:

- Taurina, mayor en el grupo glucosa ($p = 0,029$)
- Triptófano, mayor en el grupo glucosa ($p = 0,043$)

Hubo variación estadísticamente significativa en el grupo glucosa entre los períodos pre y postoperatorio en los niveles de:

- Aspártico, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,041$)
- Ornitina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,047$)

IV. RESULTADOS

Hubo variación estadísticamente significativa en el grupo control entre los periodos pre y postoperatorio en los niveles de:

- Hidroxiprolina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,015$)
- Serina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,007$)
- Glutamina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,022$)
- Taurina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,005$)
- Treonina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,007$)
- Arginina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,028$)
- Prolina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,011$)
- Valina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,005$)
- Isoleucina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,017$)
- Leucina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,005$)
- Triptófano, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,008$)
- Ornitina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,007$)
- Lisina, disminuyó en el postoperatorio ($p = 0,007$)

IV. RESULTADOS

IV. 2. 8. 2. Análisis de aminoácidos agrupados

Hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles preoperatorios de aminoácidos glucocetogénicos ($p = 0,015$) entre los grupos, siendo mayores los del grupo control.

No hubo variación estadísticamente significativa en el grupo glucosa entre los períodos pre y postoperatorio en los niveles de aminoácidos totales ni en los de aminoácidos glucogénicos, cetónicos y glucocetogénicos.

Hubo variación estadísticamente significativa en el grupo control entre los períodos pre y postoperatorio en los niveles de aminoácidos totales ($p = 0,009$), en los de aminoácidos glucogénicos ($p = 0,007$), cetónicos ($p = 0,007$) y glucocetogénicos ($p = 0,074$).

IV. 2. 9. Parámetros en relación con la respuesta inmune

Las interleukinas 1, 6 y el factor de necrosis tumoral (IL-1, IL-6, TNF) se analizaron comparando los valores preoperatorios entre ambos grupos, los valores postoperatorios entre los grupos, y los porcentajes relativos de variación entre los valores pre y postoperatorios.

IV. RESULTADOS

Se verificó diferencia estadísticamente significativa en la IL-6 basal preoperatoria entre ambos grupos ($p < 0,05$), siendo mayor en el grupo glucosa.

Se detectó diferencia estadísticamente significativa en la IL-6 basal postoperatoria entre ambos grupos ($p < 0,05$), siendo mayor en el grupo glucosa.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros entre grupos en el período preoperatorio ni en el postoperatorio, ni en la variación entre ambos períodos.

IV. 3. Variables relacionadas con la cirugía

IV. 3. 1. Tipo de cirugía

TIPO DE CIRUGÍA Recuento / %	GRUPO G	GRUPO C	TOTAL
S V x 1	4/40%	4/40%	8/40%
S V x 2	0	2/20%	2/10%
S.V. + By-pass x 1	3/30%	1/10%	4/20%
S.V. + By.pass x 2	1/10%	0	1/5%
By-pass x 2	0	2/20%	2/10%
By-pass x 3	2/20%	1/10%	3/15%
TOTAL	10/100%	10/100%	20/100%

IV. RESULTADOS

IV. 3. 2. Tiempo de cirugía (T°Cx)

No hubo diferencia significativa en el T°Cx entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
T°Cx	288,5 ± 62,91	310 ± 59,02	267 ± 62,01	0,105

IV. 3. 3. Tiempo de circulación extracorpórea (T°CEC)

No hubo diferencia significativa en el T°CEC entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
T°CEC	94,15 ± 30,56	102,7 ± 32,93	85,6 ± 26,91	0,190

IV. 3. 4. Tiempo de isquemia (T°ISQ)

No hubo diferencia significativa en el T°iSQ entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
T°ISQ	67,05 ± 22,93	74,1 ± 19,55	60 ± 24,85	0,089

IV. RESULTADOS

IV. 3. 5. Necesidad de inotrópicos

No hubo diferencia significativa en la necesidad de administración de adrenalina, noradrenalina o dobutamina durante la salida de CEC entre los grupos.

IV. 3. 6. Necesidad de transfusión de hemoderivados

No hubo diferencia significativa en la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes (CH), plasma fresco congelado (PFC) ni plaquetas (PLT).

Grupo	Total	G	C	p
CH	$2 \pm 2,27$	$1,9 \pm 2,42$	$2,1 \pm 2,23$	0,853
PFC	$1,05 \pm 2,32$	$0,7 \pm 1,49$	$1,4 \pm 2,99$	0,912
PLT	$0,95 \pm 2,35$	$0,5 \pm 1,58$	$1,4 \pm 2,95$	0,684

IV. RESULTADOS

IV. 4. Variables analizadas en el período postoperatorio

IV. 4. 1. Tiempo necesario para la extubación (T°EXT)

No hubo diferencia significativa en el T°EXT entre ambos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
T°EXT	1627,75 ± 4711,67	511,5 ± 259,66	2744 ± 6635,5	0,353

IV. 4. 2. Tiempo necesario para la retirada de los drenes. Cantidad de drenaje.

No hubo diferencia significativa en el tiempo que se mantuvieron los tubos de drenaje torácico ni en la cantidad media de líquido drenado entre los dos grupos.

IV. 4. 3. Fiebre, leucocitosis, infecciones.

No se detectaron diferencias entre los grupos en el desarrollo de fiebre, leucocitosis ni en la aparición de infecciones.

IV. RESULTADOS

IV. 4. 4. Estancia media en Reanimación (EM-Rea) y hospitalaria (EM-H)

No hubo diferencia significativa en ninguna de las dos variables entre los dos grupos.

Grupo	Total	G	C	p
EM-Rea	4,9 ± 6,34	3,7 ± 1,95	6,1 ± 8,82	0,853
EM-H	15,9 ± 10,96	16,6 ± 9,97	15,2 ± 12,38	0,684

V. DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina (RI) se desarrolla prácticamente en respuesta a cualquier tipo de agresión quirúrgica. Existe evidencia creciente de que la RI no es beneficiosa para la evolución postoperatoria. Estudios recientes han mostrado que el ayuno induce un estado metabólico que no es favorable para los pacientes sometidos a cirugía programada²⁷⁻³². La RI postoperatoria puede minimizarse si se sustituye el ayuno preoperatorio por una carga de hidratos de carbono administrados por vía oral o intravenosa^{35,72}.

La importante agresión que la cirugía cardíaca supone para el organismo, con las consecuencias que ya se explicaron detalladamente en la "Introducción", se confirma con los resultados apreciados en nuestro estudio. La respuesta de estrés desencadenada por esta cirugía se manifiesta en ambos grupos. No obstante, comprobaremos como, con el tratamiento propuesto, esta respuesta es menor en el grupo glucosa.

La comparación de los antecedentes personales, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo preoperatoria o del consumo de fármacos, no demostró diferencias entre los dos grupos, excepto en el consumo de fármacos antiagregantes, algo mayor en el grupo glucosa. Esto puede tener una explicación en que el 60% de los pacientes del grupo glucosa frente al 40% del control padecían arteriopatía coronaria, de ahí el mayor consumo de antiagregantes.

V. DISCUSIÓN

La respuesta del organismo a la agresión quirúrgica incluye no sólo una marcada reducción de la sensibilidad a la acción de la insulina (SI), con la consecuente hiperglucemia, sino también alteraciones en los niveles plasmáticos de lípidos, ácidos grasos, aminoácidos y proteínas, y de las moléculas involucradas en la respuesta inflamatoria (interleucinas, calicreína y factores de coagulación).

Vamos a analizar estos resultados por separado.

1. GLUCOSA E INSULINA

Para la evaluación de los parámetros referentes al metabolismo de la glucosa es importante recordar que el método de medida de la SI que hemos empleado, es el modelo matemático mínimo (MMM)⁷³. Se eligió este método, porque su validez y fiabilidad se han demostrado en multitud de estudios⁷⁴ y resulta factible, sin excesivo gasto económico.

Los distintos métodos disponibles en la actualidad para cuantificar la sensibilidad a la acción de la insulina se han comparado en varios estudios. La eficacia de medición del MMM se ha comparado con la del test de glucosa oral⁷, o el clamp euglucémico, descrito y ampliamente utilizado por DeFronzo⁷⁶. Según varios autores, tanto el modelo matemático mínimo descrito por Bergman como el índice HOMA (*homeostasis model assessment*) resultan útiles para

V. DISCUSIÓN

cuantificar la resistencia o sensibilidad a la acción de la insulina no sólo en individuos sanos, sino también en pacientes con una intolerancia a la glucosa, e incluso en pacientes diabéticos no insulino dependientes (DM tipo 2)^{77,78,79}.

Recordemos que el índice HOMA mide la resistencia a la insulina (HOMA IR) y la función de las células beta (HOMA β -cell):

$$RI = G \text{ basal (mmol/l)} \times I \text{ basal } (\mu\text{U/ml}) / 22,5$$

$$\beta\text{-cell} = 20 \times I \text{ basal } (\mu\text{U/ml}) / G \text{ basal (mmol/l)} - 3,5$$

En una revisión publicada en el año 2002 por Mari⁸⁰, se realiza una comparación entre los diversos métodos disponibles para el análisis del metabolismo de la glucosa y la secreción de insulina. En este artículo se explica que, si bien el clamp euglucémico hiperinsulinémico sigue siendo el prototipo, es experimentalmente complejo, lo que ha propiciado la búsqueda de otros métodos más sencillos. Entre ellos destacan el modelo matemático mínimo, métodos basados en el test de tolerancia oral a la glucosa, y otros más complejos destinados a conocer en profundidad la sensibilidad a la insulina. Este autor comenta en su revisión que el MMM resulta ambiguo a la hora de caracterizar la SI en pacientes diabéticos tipo 2, ya que, según dice, puede asumir incluso valores negativos. En esto difiere de otros

V. DISCUSIÓN

autores que, como mencionábamos anteriormente, sí lo consideran útil en este tipo de pacientes.

A la hora de trabajar con el MMM, se obtiene un valor de SI, SG, Δ IR que hemos considerado basal para cada sujeto, en el período preoperatorio. Al evaluar la sensibilidad a la insulina se ha considerado a cada paciente su propio control; así, se comparó la variación porcentual de la SI en cada caso, entre los períodos pre y postoperatorio, apreciándose en todos los casos una disminución de la misma. Después se comparó la variación entre los dos grupos.

Cuando se analizó la influencia de la administración de glucosa e insulina sobre la glucemia y la SI en pacientes sometidos a cirugía cardíaca programada, nos encontramos con un dato curioso. En el análisis de la SI, un paciente del grupo glucosa y dos del grupo control resultaron tener un valor "no detectable" en situación basal. Este resultado nos llevó a consultar con analistas familiarizados con el método, tras lo que se decidió dar un valor de 0,1 a estos casos, a fin de poder realizar las determinaciones estadísticas. Lo mismo se hizo en los casos no detectables en el período postoperatorio.

Por supuesto, este hallazgo nos obligó a revisar los datos de los pacientes, ya que se trataba de personas que, sin saberlo, parecían padecer una intolerancia a la glucosa o quizá una diabetes franca.

V. DISCUSIÓN

Si bien no hemos hallado niveles significativos de diferencia entre ambos grupos, sí hemos observado que en 8 de los pacientes del grupo C (80%) la SI pasaba a ser "no detectable" en el período postoperatorio, cosa que sólo ocurre en 5 pacientes (50%) del grupo tratado.

Si definimos la sensibilidad preoperatoria de cada paciente como del 100% y estudiamos la variación porcentual tras la intervención, la disminución media del grupo glucosa fue del 77%, mientras que en el grupo control fue del 97%, lo que parece implicar cierta eficacia de la medida propuesta, aunque no hemos podido demostrar diferencia estadísticamente significativa.

La posibilidad de que nuestros pacientes padecieran algún tipo de intolerancia a la glucosa nos llevó a un análisis más meticuloso de la literatura referente a este tema. Así, se verificó que los pacientes con patología cardíaca padecen con frecuencia alteraciones del metabolismo.

En una revisión ya publicada en 1987 por Harris y col.⁸¹, se comparaba la prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los del Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG). Mientras que la prevalencia de diabetes era similar según ambos grupos (3,4%), la intolerancia a la glucosa pasa de aparecer en un 4,6% según la OMS a más del doble (11,2%) cuando se aplican los criterios del NDDG. Concluyen que, tanto la obesidad como la historia familiar

V. DISCUSIÓN

de diabetes, se asocian significativamente con un incremento de incidencia de diabetes e intolerancia a la glucosa. También refieren un aumento de las cifras de glucosa tras ingesta de la misma (tras 1 y 2 horas) con la edad.

Diversos autores están de acuerdo en la evidencia de una marcada relación entre la existencia de alteraciones en la sensibilidad a la insulina y trastornos como la obesidad, la dislipemia o la arterioesclerosis (AE). Existen suficientes estudios para afirmar que la inflamación, la insensibilidad a la insulina y las alteraciones del metabolismo de los lípidos están íntimamente relacionadas.

Según Grimble⁸², cada vez hay más datos que llevan a concluir que la diabetes y la obesidad estimulan un estado de estrés inflamatorio crónico (síndrome metabólico crónico). La respuesta inflamatoria es fundamental para eliminar agentes patógenos, creando un ambiente hostil mediante producción de agentes antioxidantes y activación de linfocitos, que liberan citocinas. Las interleucinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF son los principales moduladores de estos sucesos. Bajo su influencia se produce un aumento de lípidos sanguíneos, incremento de la gluconeogénesis, producción de hormonas catabólicas y disminución de la sensibilidad a la insulina. Estas mismas acciones ocurren en enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn o la artritis reumatoide y en enfermedades con base inflamatoria como la

V. DISCUSIÓN

arterioesclerosis o la diabetes mellitus. En estas enfermedades, los cambios no sólo no son beneficiosos, sino que contribuyen a la progresión de la enfermedad.

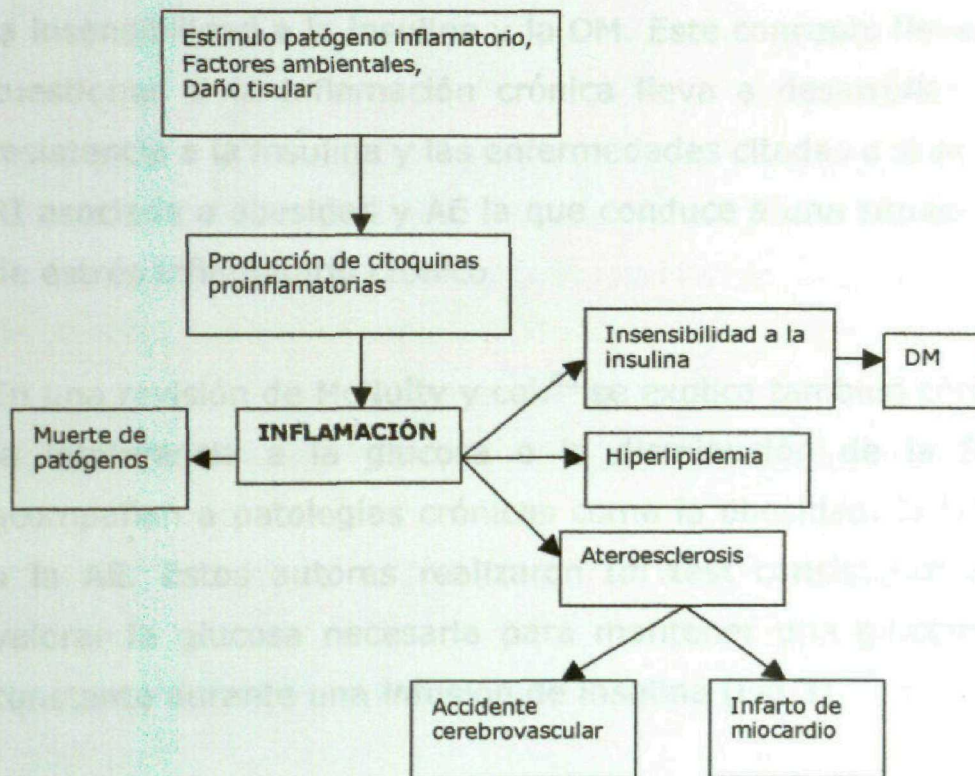


Fig.2. Relaciones entre la respuesta a patógenos y enfermedades en cuya patogénesis participa la inflamación crónica

En estudios poblacionales se ha comprobado la interrelación de la inflamación con la enfermedad cardiovascular y la arterioesclerosis (Fig.2). Además, la inflamación se relaciona con la obesidad, fundamentalmente la central, que se asocia a diversos síndromes metabólicos. La elevación en plasma de IL-6 induce hipertensión arterial en mujeres y en varones

V. DISCUSIÓN

es proaterogénica; así mismo, ha demostrado ser un factor de riesgo para el desarrollo de DM en mujeres. También se ha visto que existe relación entre el incremento de la IL-6 y la hipercolesterolemia. Por tanto, la inflamación se relaciona claramente con la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la insensibilidad a la insulina y la DM. Este concepto lleva a cuestionar si la inflamación crónica lleva a desarrollar la resistencia a la insulina y las enfermedades citadas o si es la RI asociada a obesidad y AE la que conduce a una situación de estrés inflamatorio crónico.

En una revisión de McNulty y col.⁸³ se explica también cómo la intolerancia a la glucosa o la disminución de la SI, acompañan a patologías crónicas como la obesidad, la HTA o la AE. Estos autores realizaron un test consistente en valorar la glucosa necesaria para mantener una glucemia constante durante una infusión de insulina (Fig.3).

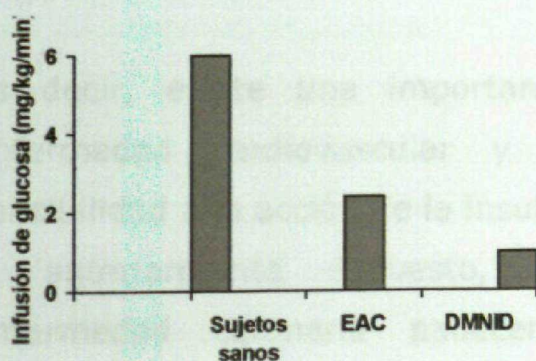


Fig. 3. Comparación del ritmo de infusión de glucosa necesario para mantener normoglucemia durante el clamp de insulina entre sujetos jóvenes sanos (datos de DeFronzo y col.), varones de edad media con enfermedad arterial coronaria (EAC) (datos de McNulty y col.⁸⁴), y varones de mediana edad con EAC y DMNID. En relación con los sujetos sanos, los pacientes con EAC diabéticos y no diabéticos presentan resistencia tisular a la insulina.

V. DISCUSIÓN

En este artículo⁸³ concluyen que la DMNID es la peor enfermedad asociada a la enfermedad arterial coronaria, y que su prevalencia está aumentando. Afirman que un cierto grado de resistencia a la acción de la insulina está presente en casi todos los pacientes con enfermedad coronaria.

Otros autores han constatado que las cifras de glucemia superiores a 110 mg/dl en mujeres sometidas a cirugía de revascularización coronaria se asocian a un incremento de la mortalidad, es decir, la hiperglucemia al ingreso es un factor de riesgo independiente en mujeres sometidas a esta intervención⁸⁵. Del mismo modo, la presencia de hiperglucemia en el momento del ingreso hospitalario de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio, se considera un factor que empeora el pronóstico de estos enfermos y que requiere actuar sobre él, ya que aumenta el riesgo de shock cardiogénico, incluso en pacientes no diabéticos^{86,87}.

Es decir, existe una importante interrelación entre la enfermedad cardiovascular y las alteraciones en la sensibilidad a la acción de la insulina. Podemos afirmar, tras lo anteriormente expuesto, que los pacientes con enfermedad coronaria padecen en su mayoría una resistencia a la insulina que, en muchos casos, es desconocida. Si además se asocian factores como la obesidad, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia o la hipercolesterolemia (lo que algunos han definido como síndrome metabólico), es aún más probable la coexistencia de esta insensibilidad a la insulina^{88,89}.

V. DISCUSIÓN

Se puede decir, refiriéndonos a nuestro estudio, que muchos de los pacientes analizados tienen estos antecedentes. Esto explicaría el hallazgo de cifras preoperatorias de SI tan bajas o no detectables en algunos pacientes. Probablemente entrarían en ese grupo de pacientes no diagnosticados según los criterios de la OMS, pero que se podrían definir como intolerantes a la glucosa. Así, encontramos que un 50% de nuestros pacientes tienen niveles de triglicéridos superiores a los índices normales.

Las preguntas a las que se debe intentar responder son ¿cuáles son los mecanismos moleculares alterados en la acción de la insulina en estos pacientes? y ¿cuál es el mecanismo último por el cual la insensibilidad a la insulina afecta la función del corazón?

MECANISMOS MOLECULARES ALTERADOS

Tal y como ya explicábamos en la "Introducción", la RI asociada al estrés parece deberse fundamentalmente a alteraciones a nivel de la proteína transmembrana GLUT-4^{16,17}. En las células musculares y en los adipocitos, la captación de glucosa depende de la translocación del GLUT-4 mediada por insulina^{90,91}. Se sabe que, en condiciones de ayuno, sólo el 15% de esta proteína se expresa en la membrana plasmática; pero, ante la acción de la insulina, aumenta al 80% en 30 minutos. La unión de la hormona al receptor induce la activación del receptor de tirosin-quinasa con autofosforilación de la proteína GLUT-4 y fosforilación de la molécula señal en la célula. Es decir, para la

V. DISCUSIÓN

translocación del GLUT-4 desde la membrana a la célula es necesaria la activación de tres enzimas⁸³.

Cuando la insulina se une a este receptor se inicia la cadena de fosforilaciones, y algunos autores han sugerido que los sucesivos residuos de tirosina son responsables de las distintas acciones de la insulina. Así, las tirosinas fosforiladas yuxtamembranas median la unión del sustrato, mientras que las que se encuentran en el dominio quinasa serían las que regulan la acción catalítica de la subunidad β del receptor. De este modo, algunas de las formas de resistencia a la insulina pueden deberse al propio receptor. Nos referimos a alteraciones de la expresión del receptor, de la unión o la fosforilación o de la actividad quinasa, respondiendo así la RI a diferentes fenotipos⁹⁰.

Tanto en los pacientes con DM tipo II como en los enfermos críticos con respuesta de estrés metabólico, se aprecian graves alteraciones en el metabolismo de la glucosa, ya que aumenta la glucemia sin incremento de la gluconeogénesis. Hay evidencia de un defecto en la supresión de glucosa estimulada tanto por insulina como por glucosa. Esto sugiere una disregulación de la producción endógena a nivel de la glucosa 6-fosfato, con alteración de la actividad de la glucoquinasa G-6-fosfatasa, la sintetasa-fosforilasa del glucógeno y enzimas glucolíticas⁹².

Así, en la diabetes tipo 2, esta parece ser la explicación para la insensibilidad a la insulina. Pero, aún no se puede decir si

V. DISCUSIÓN

los cambios de la proteína GLUT-4 son los causantes de la RI, o si ocurren secundariamente a la hiperglucemia o hiperinsulinemia.

En definitiva, puede que no haya un único mecanismo implicado en la RI periférica, sino que se trataría de un fenómeno complejo en el que diversos defectos genéticos se combinan con otros adquiridos, como la obesidad o la infección. En este sentido, Sirgo y col.⁹³, refieren cómo la variabilidad genética individual puede influir en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, participando en los procesos fisiopatológicos que se producen en estas intervenciones.

El funcionamiento último de este complejo modelo de señalización de la insulina centra numerosas investigaciones y no es el objeto de la presente exposición, pero supone una posible explicación para la RI del enfermo crítico.

INSULINA Y FUNCIÓN CARDÍACA

La insulina, además de su efecto en la homeostasis de la glucosa, es responsable de la regulación de procesos como el mantenimiento del tono vascular, la hiperplasia e hipertrofia celular, la distensibilidad miocárdica, la función leucocitaria y la coagulación.

Recordemos que la captación de glucosa en la célula muscular, esquelética o cardíaca, está mediada por insulina, y esto está regulado por la concentración local de insulina y ácidos grasos libres en plasma. La secreción o

V. DISCUSIÓN

administración de insulina aumenta el consumo muscular de glucosa, estimulando la captación de glucosa por el miocito e inhibiendo la liberación de AGL. Cuando la sensibilidad a la insulina se altera, como ocurre en nuestros pacientes (ayuno, catecolaminas, heparina), aumenta la concentración de AGL en plasma. En teoría, la administración de insulina, disminuiría la concentración plasmática de glucosa y AGL (Fig.4).

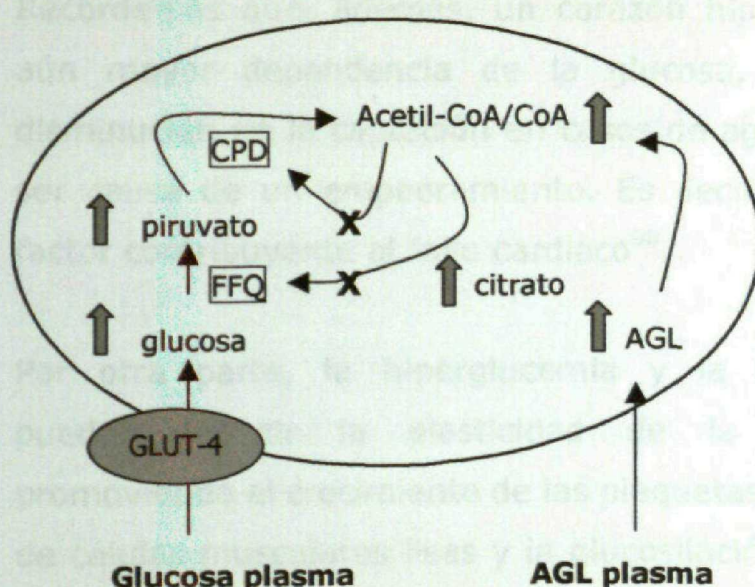


Fig.4. Hipótesis de Randle⁹⁴ acerca de la competencia entre la glucosa y los AGL como sustratos oxidativos en el músculo. El transporte transmembrana de la glucosa plasmática mediado por GLUT-4 dependiente de insulina aumenta la oxidación mitocondrial del acetil-CoA derivado de la glucosa, por aceleración del flujo de glucosa-carbono a través de la fosfofructoquinasa (FFQ) y el complejo piruvato deshidrogenasa (CPD), que son los pasos limitantes en la glucólisis y la oxidación de la glucosa. La mayor disponibilidad de AGL en plasma lleva a un incremento de su captación y oxidación en el músculo, aumentando el índice acetil CoA/CoA y la concentración de citrato, que a su vez inhibe la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructoquinasa.

V. DISCUSIÓN

Por otra parte, la isquemia miocárdica se acompaña de un incremento de la captación y metabolismo de la glucosa, mediada por la translocación del GLUT-4 a la membrana plasmática de los miocitos cardíacos, de gran importancia para proteger a éstos del daño celular irreversible. La combinación de isquemia e insulina estimula una translocación aún mayor, lo que explica el papel de la administración de insulina en la protección del miocardio tras la isquemia aguda⁹⁵.

Recordemos que, además, un corazón hipertrofiado, tiene aún mayor dependencia de la glucosa, por lo que la disminución de la captación en casos de agudización puede ser causa de un empeoramiento. Es decir, la RI sería un factor contribuyente al fallo cardíaco⁹⁶.

Por otra parte, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia pueden reducir la elasticidad de la pared arterial promoviendo el crecimiento de las plaquetas, la proliferación de células musculares lisas y la glucosilación no enzimática de las proteínas de las paredes venosas. Estas acciones se deben a que la insulina estimula la producción de óxido nítrico (NO) por el endotelio. Se ha visto que este efecto disminuye en modelos animales y humanos en condiciones asociadas con resistencia periférica a la acción de la insulina, como la obesidad, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus no insulín-dependiente. Así, cuando se administra insulina en el seno coronario en pacientes con enfermedad coronaria con y sin DMNID, se observa cómo en los segundos hay un aumento del flujo, sin incremento del

V. DISCUSIÓN

consumo de oxígeno (disminuye el tono coronario), mientras que en los pacientes diabéticos esta acción de la insulina se encuentra prácticamente abolida.

Dado que ha quedado claro que casi todos los pacientes con enfermedad coronaria presentan un cierto grado de RI, parece lógico intentar normalizar los niveles de glucosa y AGL mediante la infusión de insulina en los períodos perioperatorio y peri-infarto.

CIRUGÍA CARDÍACA Y ESTRÉS METABÓLICO

Una intervención quirúrgica moderadamente grave induce rápidamente un deterioro en la homeostasis corporal total de la glucosa, por aumento de la resistencia periférica a la insulina⁹⁷.

Uno de los factores que condicionan el mayor grado de respuesta de estrés inducido por la cirugía cardíaca es, sin duda, la circulación extracorpórea (CEC)⁹⁸. En ocasiones, las soluciones de cardioplejia contienen glucosa. Por otra parte, se sabe que la hipotermia suprime la secreción de insulina sólo temporalmente, ya que ésta responde después siendo capaz de reducir la glucemia, a pesar del aumento en la secreción de catecolaminas. El despertar, tras la anestesia, también provoca una respuesta de estrés metabólico, aunque de menor cuantía que la ocasionada por los factores anteriores. Parece que el glucagón juega un papel secundario.

V. DISCUSIÓN

Ya se ha explicado en la "Introducción" que las hormonas contrarreguladoras parecen tener una importancia menor. Así, se ha visto que el aumento de cortisol en sangre tras la cirugía mayor se debe, fundamentalmente, a una sobrecarga de las enzimas responsables de su degradación⁹⁹. Por otra parte, estudios realizados en niños sometidos a cirugía para corrección de cardiopatías congénitas han demostrado que el uso de etomidato como agente inductor es capaz de suprimir el aumento de cortisol asociado a la respuesta de estrés¹⁰⁰. Es decir, aunque no se conoce con claridad el papel de las hormonas contrarreguladoras en la fisiopatología de la respuesta metabólica a la agresión, parece que pueden contribuir a la resistencia a la insulina, por lo que, probablemente, si se logra controlar su elevación, también disminuirá el grado de estrés.

Diversos autores han realizado estudios orientados a determinar los factores de riesgo o factores predictores de la aparición de complicaciones postoperatorias en pacientes que van a someterse a cirugía cardíaca. Entre estas complicaciones mencionan la necesidad de ventilación mecánica durante más de 48 horas, la disfunción del ventrículo izquierdo (descenso de la FEVI), o el fallo renal¹⁰⁰. Como factores de riesgo destacan la cirugía urgente, la cirugía cardíaca previa, la edad avanzada, la insuficiencia renal preoperatoria (cifra de creatinina sérica), la enfermedad cerebrovascular o la disfunción grave del ventrículo izquierdo¹⁰².

V. DISCUSIÓN

2. AMINOÁCIDOS

Tal y como se describe en varios trabajos, tras la agresión quirúrgica se produce un aumento del gasto energético (hipermetabolismo), con cambios en la utilización de sustratos (resistencia a la insulina) y consumo de proteínas musculares (incremento del catabolismo)^{36,69}. Durante la fase postoperatoria precoz, se observa un aumento de la actividad metabólica en la región esplácnica, secundaria a la hipotermia¹⁰³.

Al existir una resistencia a la acción de la insulina, las células no pueden captar glucosa, por lo que se consumen aminoácidos para la obtención de toda la energía necesaria tras la agresión que supone la cirugía cardíaca. Además, ya que la insulina tiene un importante papel como hormona anabólica, la resistencia a su acción condiciona un incremento del catabolismo con aumento de la degradación. Con todo esto, la respuesta metabólica de estrés condiciona un descenso de los aminoácidos, más marcado en el caso de los gluconeogénicos, junto con un aumento de la excreción urinaria de nitrógeno.

El ayuno preoperatorio, junto con el del día de la intervención, hace que se empleen los aminoácidos para la neoglucogénesis, en detrimento de su utilización para la reparación tisular.

V. DISCUSIÓN

En nuestros pacientes, se ha analizado lo que ocurría con los aminoácidos de modo independiente, así como agrupados según su clasificación en gluconeogénicos, glucocetogénicos y cetogénicos, tal y como se ha detallado en el capítulo de "Resultados".

Cabe suponer que las diferencias detectadas en los niveles de tres aminoácidos (aspártico, glicina y fenilalanina) en el análisis preoperatorio, y que resultaron ser mayores en los pacientes del grupo control, así como los aminoácidos glucocetogénicos agrupados, puedan ser debidas al azar. Los niveles de dos aminoácidos (taurina y triptófano) fueron significativamente mayores en el grupo glucosa que en el grupo control tras la intervención.

Lo que más nos llama la atención es el estudio estadístico de la variación en cada grupo de los niveles pre y postoperatorios. Así, mientras que en el grupo glucosa sólo dos aminoácidos disminuyen de manera significativa (aspártico y ornitina) después de la intervención, sin diferencia en el análisis de los aminoácidos totales ni agrupados, esto cambia totalmente en el grupo control. En éste, se verifica un descenso en los niveles de trece aminoácidos cuando se analizan aisladamente, y, un descenso igualmente significativo cuando se analizan en grupos, descendiendo incluso los niveles de aminoácidos totales ($p = 0,009$).

V. DISCUSIÓN

¿Cómo se pueden interpretar estos resultados? A la luz de las explicaciones que se expusieron anteriormente, parece que los pacientes del grupo control, después de la agresión, han utilizado sus reservas proteicas para obtención de energía, lo que justifica el descenso de sus niveles en plasma. Sin embargo, en el grupo tratado con glucosa e insulina, tan sólo se observa descenso significativo en los niveles de dos aminoácidos. Con estos datos, se puede afirmar que la medida que hemos adoptado ha sido eficaz.

Así, la solución endovenosa que se administró a nuestros pacientes palía, en parte, la respuesta de estrés. Probablemente, aunque no se haya demostrado una variación significativa de la SI, sí que ha disminuído menos en el grupo glucosa, ya que parece que ha habido un menor catabolismo proteico. Además, el aporte de glucosa ha supuesto un incremento del sustrato energético para estos enfermos, que han utilizado menos, por tanto, otras fuentes energéticas como los aminoácidos.

Dado que los pacientes con estrés metabólico tienen hiperglucemia e hiperinsulinemia, con una resistencia celular aumentada a la acción de la insulina, parece lógico afirmar que en los enfermos a los que se administró la solución sí se logró disminuir la RI, dado que no presentaron un consumo de aminoácidos tan importante como los del grupo control.

Por supuesto, esta menor movilización de aminoácidos para su catabolismo debería redundar en un mayor uso de los mismos para la síntesis de proteínas (anabolismo), con una

V. DISCUSIÓN

mayor capacidad de reparación tisular (cicatrización) y una mejoría de la función inmunológica (inmunoglobulinas).

3. LÍPIDOS

Recordemos que, en condiciones normales, la concentración de ácidos grasos libres (AGL) y de glucosa en plasma, mantienen una relación recíproca. En el enfermo crítico, con estrés metabólico, hay una movilización de AGL y glucosa, tanto en estado de ayuno como de alimentación¹⁰⁴. Diversos estudios corroboran que existe una relación entre la obesidad, la elevada concentración de AGL y la resistencia a la insulina^{105,106}.

En nuestros pacientes, sometidos a cirugía cardíaca, con la consecuente respuesta de estrés, medimos los niveles de lípidos y ácidos grasos libres en situación basal y a las 24 horas de la intervención quirúrgica, sin detectar variación significativa entre ambos períodos, ni diferencia entre los grupos.

4. INMUNIDAD; MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Tras la agresión quirúrgica, se produce una liberación de interleucinas (IL) proinflamatorias, fundamentalmente IL-1 β , IL-6 y TNF α , mayor cuanto más agresiva es la intervención¹⁰⁷.

V. DISCUSIÓN

La cirugía cardíaca se asocia a disfunción plaquetaria y a una respuesta inflamatoria sistémica, caracterizada por un aumento de IL-1 β e IL-6. La activación plaquetaria durante la CEC aumenta la liberación de IL-1 β que, a su vez, desencadena la liberación de otras citocinas proinflamatorias y quimiotácticas¹⁰⁸. Así, se ha visto que tras esta cirugía hay un aumento de los niveles plasmáticos de IL-6 e IL-8¹⁰⁸. La magnitud de la respuesta de la IL-6 a la CEC se correlaciona positivamente con la duración de la misma, pero no con el tiempo de pinzamiento aórtico¹¹⁰.

También la hipotermia durante la CEC induce la liberación de moléculas de adhesión e IL proinflamatorias¹¹¹.

Aunque parece, por todo lo expuesto, bastante claro que tras la cirugía cardíaca con CEC se produce un desbalance entre interleucinas pro y antiinflamatorias, los estudios realizados hasta el momento han sido poco concluyentes, ya que a la hora de cuantificar estos mediadores, los resultados son muy diversos. Algunos autores han buscado una explicación para esta disparidad, y han demostrado que las mediciones de IL se ven influenciadas, de manera significativa, por factores como la hemodilución o las variaciones de la PVC¹¹².

También los corticoides, tanto endógenos como exógenos, modulan la respuesta endocrina de la IL-6 a la cirugía¹¹³.

V. DISCUSIÓN

Otros factores, como la edad o el tipo de anestesia, se han analizado a la hora de evaluar la liberación de IL tras la cirugía cardíaca con CEC, sin que se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas^{114,115}.

También se ha estudiado la influencia de la transfusión y la autotransfusión de sangre del mediastino sobre la respuesta inflamatoria. Se puede decir que los pacientes que reciben transfusión alogénica de sangre, presentan un incremento de la respuesta inflamatoria por mecanismo directo y por cambio de los mediadores plasmáticos, y esto se correlaciona con una peor evolución postoperatoria¹¹⁶. En cuanto a la autotransfusión, si bien la sangre mediastínica presenta elevadas concentraciones de IL-6, no se ha observado que tras su administración se produzca incremento en sangre de ésta ni de otras IL (IL-1, TNF)¹¹⁷. Al contrario, la sangre procedente del mediastino se considera una excelente fuente de hematíes que conservan su estado funcional y metabólico. Esta sangre, por tanto, una vez ha sido reinfundida, no modifica la respuesta inflamatoria¹¹⁸.

A la vista de todas estas alteraciones, la pregunta que surge es: ¿DEBEMOS ACTUAR SOBRE LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN?

La CEC induce una disfunción de los leucocitos polimorfonucleares (PMN): alteración de la quimiotaxis y generación de citocinas (CK), alteración de la adhesión y depresión de la fagocitosis. La combinación de la CEC con la

V. DISCUSIÓN

anestesia, el trauma quirúrgico, la respuesta de estrés y el aumento de catecolaminas endógenas y exógenas, potencia estas alteraciones de la función de PMN y macrófagos (MCF)¹¹⁹.

Se ha demostrado que la IL-1 β y el TNF α , tanto separados como sinérgicamente, deprimen la función miocárdica¹²⁰. De este modo, se sabe que los mediadores encaminados a su neutralización resultan útiles para proteger al miocardio del síndrome de isquemia-reperfusión. Por ejemplo, la aprotinina es capaz de preservar la función miocárdica al inducir la supresión de la liberación, captación y actividad del TNF α ^{121,122}.

Por todo esto, parece evidente que sí estaría indicado actuar sobre estos mediadores, dado que la respuesta inflamatoria asociada a la cirugía cardíaca puede producir alteraciones de la función miocárdica y disminuir la resistencia a la infección postquirúrgica.

La medida que hemos tomado en nuestros pacientes del grupo G, no ha logrado demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, ni entre los valores pre y postoperatorios de IL-1, IL-6 y TNF. Tal vez, una infusión de insulina con control estricto de la glucemia hubiera conseguido disminuir la respuesta inflamatoria como sí lograron en su estudio Rassias y col¹¹⁹. Estos autores demuestran que la infusión de insulina en pacientes

V. DISCUSIÓN

diabéticos sometidos a cirugía cardíaca mejora la función de los neutrófilos, con el consecuente aumento de resistencia a la infección postoperatoria.

Recordemos también, a la hora de valorar nuestros resultados, que los factores que se mencionaron anteriormente, como la hemodilución, no fueron tenidos en cuenta en el análisis estadístico, factor que puede explicar en parte, la falta de resultados concluyentes en nuestro estudio.

CONTROVERSIAS SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA RESPUESTA METABÓLICA DE ESTRÉS.

En resumen, se puede afirmar que, durante la enfermedad crítica inducida por trauma o sepsis, se produce una condición general de hiperglucemia asociada a una elevación simultánea de la insulina, que se ha denominado "respuesta o diabetes de estrés". Se sabe que el hígado es responsable del incremento de la gluconeogénesis y que, además no responde al efecto supresor de la gran cantidad de insulina liberada en esta situación.

Por tanto, el hígado es el principal sitio de resistencia a la insulina en el paciente crítico¹²³. En estas circunstancias, hay un incremento de los niveles séricos del factor ILGFBP-1, marcador de insulinización dañada de los hepatocitos, comportándose como un buen índice predictor de mortalidad en los pacientes graves. De hecho, en realidad, en estos

V. DISCUSIÓN

enfermos la captación total de glucosa está aumentada, pero en sitios independientes de insulina (cerebro, hematíes y heridas), frente a una disminución de su captación en los tejidos dependientes de la misma, fundamentalmente músculo esquelético y cardíaco.

La pregunta que planteamos tras esta exposición es si se debe o no tratar esta respuesta y cómo hacerlo. Cuando se administra insulina a estos pacientes se observa que puede haber una reversión parcial del catabolismo muscular propio de su estado, pero la capacidad de la insulina para disminuir la glucemia sigue alterada. La hiperglucemia en sí es perjudicial para el enfermo grave.

MIOCARDIO

En los enfermos sometidos a cirugía cardíaca encontramos algunos factores añadidos a los que se acaban de referir y que justifican una intervención sobre la respuesta de estrés.

Tal y como se explicó en el epígrafe "insulina y función cardíaca", la insulina estimula la captación de glucosa por el miocito y, sobre un miocardio isquémico, la insulina induce una mayor translocación de la proteína GLUT-4 y, con ello, un incremento en la captación de glucosa¹²⁴.

Por otra parte, existe una serie de investigaciones que demuestran que las alteraciones metabólicas durante el período postoperatorio de cirugía cardíaca pueden ser responsables, en parte, de la disfunción miocárdica,

V. DISCUSIÓN

que mejora tanto la función sistólica como la diastólica^{131,132}.

En definitiva, de lo expuesto hasta el momento, se concluye que los tiempos actuales son testigos de un resurgir de las intervenciones metabólicas para preservar el tejido miocárdico y mejorar la función cardíaca después de eventos hipóxicos o isquémicos¹³³.

HIPERGLUCEMIA E INFECCIÓN POSTOPERATORIA

Diversos estudios demuestran que las cifras de glucemia mayores de 200 mg/dl en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC, suponen un aumento del riesgo de infección de la herida quirúrgica, del tracto urinario y de aparición de neumonías, sobre todo en pacientes diabéticos¹³⁴. La infusión de insulina para mantener la glucemia por debajo de estos niveles, disminuye la incidencia de infección de la herida quirúrgica^{135,136}. En general, cada vez son más los investigadores que defienden el estricto control de la glucemia en el enfermo grave¹³⁷.

HIPERGLUCEMIA Y CEREBRO

Otro punto que no se debe olvidar es que la insulina puede tener un efecto protector cerebral¹³⁸:

V. DISCUSIÓN

- Directo: la insulina interactúa con la hormona de crecimiento, lo que protege de la isquemia cerebral global.
- Indirecto: La hipoglucemia periférica protege al cerebro de la isquemia focal.

Aunque estas afirmaciones son objeto de debate¹³⁹, diversos autores concluyen que la hiperglucemia tiene un efecto deletéreo sobre las neuronas. El mecanismo principal es la oxidación anaerobia de la glucosa que produce acidosis intracelular, con formación de radicales libres y la consiguiente apoptosis celular. Esto ocurre con cifras no demasiado elevadas de glucemia, en torno a 140-168 mg/dl; es decir, sí se consideraría prioritario el control de la glucemia para la protección cerebral tras la CEC.

Estudios adicionales concluyen que cifras de glucosa elevadas empeoran el pronóstico de un infarto cerebral a los tres meses, pues aumenta la masa de tejido infartado.

En cualquier caso, sí parece importante destacar que el anestesiólogo debe conocer la importancia que el mantenimiento de cifras normales de glucemia tiene sobre los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular¹⁴⁰.

En resumen, se puede afirmar que la respuesta de estrés del paciente quirúrgico puede prevenirse y se debe intentar en la medida de nuestras posibilidades. Aunque la relación riesgo/beneficio del control estricto de la glucemia todavía es objeto de controversia según distintos autores, sí

V. DISCUSIÓN

podríamos concluir que cifras excesivamente altas de glucemia son perjudiciales para la evolución postoperatoria.

Una medida sencilla, como la reducción del tiempo de ayuno preoperatorio, junto con el aporte de suero conteniendo glucosa, sería capaz de disminuir el consumo de aminoácidos, dejando una mayor disponibilidad de éstos para desempeñar funciones importantes en la recuperación del paciente.

Posiblemente, la resistencia a la insulina también sea menor administrando soluciones conteniendo glucosa e insulina como en el presente estudio, aunque no hayamos logrado demostrar significación estadística. Es posible que un mejor control de la glucemia durante y tras la cirugía, nos hubiera permitido obtener unos resultados más concluyentes.

En cualquier caso, la medida propuesta en nuestros pacientes, ha resultado totalmente inocua, y nos ha llevado a una amplia revisión de la literatura. Hemos corroborado, según los datos de sensibilidad a la insulina preoperatoria, la existencia de alteraciones en la misma en pacientes no diagnosticados como diabéticos ni intolerantes a la glucosa. Se puede decir que sí se confirma la correlación entre la aterosclerosis, la obesidad y la RI, condicionada, como ya se ha analizado, por diversas alteraciones del receptor GLUT-4, tanto de la propia molécula, como de la cadena de fosforilaciones responsables de la captación final de la glucosa mediada por insulina.

V. DISCUSIÓN

Hemos visto también que, si existe una cirugía particularmente agresiva, responsable de una marcada respuesta de estrés metabólico, ésa es la cirugía cardíaca, ya que en todos los pacientes se aprecia una disminución importante de la SI tras la intervención, llegando a cifras incluso indetectables en muchos casos.

Además, se sabe también que la insulina tiene un efecto protector sobre el tejido miocárdico isquémico. Este dato, si bien no es nuevo, ya que se encuentran referencias en la literatura desde hace años acerca de los beneficios del aporte de soluciones de glucosa-insulina-potasio, ha sido objeto de estudio en los últimos tiempos, confirmando, tal y como ya se ha explicado, todos estos efectos protectores de la insulina sobre el corazón.

La disminución del ayuno preoperatorio y la administración de soluciones de glucosa e insulina previenen, por tanto, la respuesta de estrés a la agresión quirúrgica, además de proteger el miocardio, lo que constituye un doble efecto beneficioso para la recuperación postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía programada.

VI. CONCLUSIONES

1. La respuesta metabólica de estrés tras la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea aparece en todos los pacientes incluidos en el estudio manifestada como una reducción de la sensibilidad a la insulina del 75% en los pacientes del grupo glucosa y del 97% en los del grupo control.
2. Un porcentaje de pacientes con patología cardíaca padece, sin saberlo, alteraciones de la sensibilidad periférica a la acción de la insulina, que puede en algunos casos ser una diabetes franca o pre-diabetes. La asociación de factores como la arteriosclerosis, la hipertensión arterial, la obesidad o las dislipemias parecen explicar la presencia de este metabolismo alterado.
3. El aporte de glucosa e insulina vía intravenosa durante los periodos intra, pre y postoperatorio resulta inocuo para los pacientes sin que se haya descrito ningún tipo de complicación ni alteración de la recuperación de los mismos tras la intervención.
4. La administración de glucosa e insulina no ha logrado, en nuestro estudio, una disminución significativa de la resistencia a la insulina postoperatoria, aunque si considerásemos una $p < 0,2$ sí podemos hablar de una tendencia a mejorar la sensibilidad a la insulina tras la medida propuesta.

VI. CONCLUSIONES

5. La administración de glucosa e insulina propuesta en nuestro estudio ha disminuido de forma significativa el consumo de aminoácidos como sustrato energético.
6. La administración de glucosa e insulina propuesta en nuestro estudio no ha logrado modificar el patrón lipídico ni la elevación de las interleucinas proinflamatorias en el postoperatorio.
7. La administración de glucosa e insulina propuesta en nuestro estudio no modifica los parámetros clínicos analizados, es decir, no se han detectado variaciones en el índice de infecciones postoperatorias ni en la estancia media en la Unidad de Reanimación ni hospitalaria.

VII. RESUMEN

Ante una agresión al organismo, como las quemaduras, los traumatismos o la hemorragia aguda, se desencadena la llamada "respuesta metabólica de estrés". En realidad, se trata de una respuesta adaptativa del metabolismo para hacer frente a la agresión grave, y, consiste en un estado de hipercatabolismo mediado fundamentalmente por una alteración en la respuesta periférica a la acción de la insulina. Como consecuencia, se producen una serie de alteraciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas. En este contexto aparece una activación del sistema nervioso simpático junto a una respuesta endocrina consistente en la secreción de hormonas hipofisarias, resistencia a insulina (RI), cambios inmunológicos y hematológicos (producción de interleucinas proinflamatorias, reacción de fase aguda, leucocitosis con neutrofilia, proliferación de linfocitos).

Las investigaciones para determinar el punto exacto de alteración de la sensibilidad a la insulina han llevado a conocer que la principal alteración radica en el GLUT-4, una proteína transmembrana cuya traslocación, mediada por insulina, es la responsable de la captación intracelular de glucosa en músculo esquelético, músculo cardíaco y adipocitos.

Esta respuesta de estrés se ha descrito también tras la cirugía, tanto de carácter urgente como programada. En los últimos años se ha intentado conocer la importancia de esta respuesta asociada a la agresión quirúrgica para intentar paliarla en la medida de lo posible. Así, se sabe que la respuesta de estrés es más marcada tras la cirugía mayor,

VII. RESUMEN

de larga duración, asociada a mayor sangrado o con dolor más intenso.

Cuando el organismo se enfrenta a una cirugía programada, factores como el reposo o el ayuno preoperatorios parecen alterar la respuesta celular a la acción de la insulina. El ayuno lleva a una situación de privación metabólica, con reducción de la reserva de hidratos de carbono y aparece un "metabolismo de ayuno" con pérdida neta de proteínas y grasas, glucogenolisis y aumento de la gluconeogénesis. Esto se traduce en hiperglucemia postoperatoria, que causa alteraciones en la función inmunitaria, con disfunción de los macrófagos, alteraciones en la glucosilación de inmunoglobulinas y factores del complemento e incremento de las interleucinas proinflamatorias (IL1, IL6 y TNF). Todo esto supone un riesgo aumentado de infección nosocomial (herida quirúrgica, neumonía) con la consiguiente elevación de la morbilidad y la estancia media hospitalaria.

Por todo esto es evidente que sería beneficioso prevenir la hiperglucemia, y, en definitiva, la respuesta de estrés del paciente sometido a cirugía programada, para mejorar la recuperación postquirúrgica. En esta línea, algunos investigadores han valorado la posibilidad de administrar hidratos de carbono vía oral o intravenosa en las horas previas a la intervención quirúrgica para proporcionar al organismo los sustratos necesarios para el metabolismo, disminuyendo así el consumo de sustratos alternativos como grasas o proteínas. Esta medida se ha estudiado en cirugías como la abdominal mayor o la cirugía traumatológica. Se ha

VII. RESUMEN

visto que, efectivamente, se logra una reducción de la resistencia a la insulina y de la respuesta de estrés. Los parámetros que se han medido para evaluar la eficacia de estas acciones han sido:

- Variaciones en los niveles plasmáticos de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos.
- Variaciones en los niveles plasmáticos de interleucinas proinflamatorias.
- Influencia de esta medida en la evolución clínica: infecciones, estancia media o morbimortalidad.

Existe una cirugía que supone una agresión muy grande al organismo, se trata de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC). Se trata de una cirugía de larga duración, con derivación de la circulación a una bomba de perfusión (CEC), asociada a una anestesia que requiere medidas de monitorización invasivas, además de otros factores que incrementan el grado de estrés como la hipotermia, el sangrado, la heparinización o la necesidad frecuente de administración de agentes inotrópicos o de transfusión de derivados sanguíneos. La cirugía cardíaca condiciona una serie de cambios en la perfusión sistémica y regional y en el metabolismo.

Nuestro estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de la administración de una solución conteniendo glucosa (0,3 mg/kg/h) e insulina (0,8 mU/kg/min) en el control de la repuesta metabólica de estrés en pacientes programados para cirugía cardíaca con CEC. Es decir, basándonos en

VII. RESUMEN

estudios realizados en otras cirugías, valoramos la utilidad de esta solución en una cirugía en la que hasta el momento no se habían llevado a cabo este tipo de estudios. Se seleccionaron veinte pacientes no diabéticos y la citada solución se administró aleatoriamente a 10 de ellos (grupo G), comenzando 3 horas antes del inicio de la cirugía y manteniéndola hasta 3 horas después de finalizada la misma, mientras que a los otros 10 (grupo C) se les administró simplemente un suero salino de mantenimiento.

Determinamos niveles basales pre y postoperatorios de interleucinas, lípidos, aminoácidos, ácidos grasos y glucosa. Se determinó además en ambos periodos la sensibilidad de cada sujeto a la insulina (SI), mediante el "modelo matemático mínimo". Todos estos valores fueron comparados estadísticamente, considerando, por una parte, a cada sujeto como su propio control y evaluando las diferencias tras la intervención y, por otra parte, comparando los dos grupos. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Medimos además parámetros clínicos como la duración de la cirugía, el tiempo de CEC, el tiempo de isquemia o la necesidad de transfusión de hemoderivados y la administración de inotrópicos. En la Unidad de Reanimación se valoró la presencia de alteraciones analíticas o clínicas sugestivas de infección, la estancia media en dicha unidad y la estancia media hospitalaria.

Entre los resultados obtenidos, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia basal preoperatoria (mayor en el grupo G), y, como dato más

VII. RESUMEN

llamativos, en los aminoácidos, analizados tanto de modo agrupado como aisladamente. Así, aparecen niveles significativamente menores de prácticamente todos los aminoácidos en el grupo C. No hubo diferencia en la SI, que disminuyó en todos los casos, ni en los demás parámetros metabólicos y clínicos realizados. Tampoco se detectó diferencia en la comparación de los antecedentes personales.

En este estudio, se confirma por tanto la importante agresión que la cirugía cardíaca supone para el organismo y la gran respuesta de estrés que genera en ambos grupos. Hemos visto como, en el periodo postoperatorio, aparece una marcada reducción de la SI con la consecuente hiperglucemia y, por otra parte, alteraciones en los niveles plasmáticos de lípidos, ácidos grasos, aminoácidos y moléculas involucradas en la respuesta inflamatoria.

Un dato que nos llamó la atención, fue el hallazgo de alteraciones basales en tres de los pacientes incluidos en el estudio, que no estaban previamente catalogados como diabéticos ni intolerantes a la glucosa. Revisando la literatura, vemos que, efectivamente, los pacientes con patología cardíaca y, más frecuentemente aquellos con alteraciones coronarias, padecen a menudo alteraciones del metabolismo. La inflamación, la insensibilidad a la insulina, la arteriosclerosis o la obesidad, son trastornos íntimamente relacionados. Algunos autores afirman que la diabetes mellitus es la peor enfermedad asociada a la enfermedad arterial coronaria y que su prevalencia está aumentando.

VII. RESUMEN

Muchos de los pacientes incluidos en nuestro estudio asocian a la enfermedad coronaria factores como los citados: obesidad, hipertensión arterial, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, lo que parece suficiente para explicar la alteración encontrada en la sensibilidad a la insulina.

Para entender la importancia de estas alteraciones en la SI tras la cirugía cardíaca, hay que considerar que, además de los efectos metabólicos, la insulina es responsable de acciones relacionadas con la función cardíaca. La insulina regula el mantenimiento del tono vascular, la distensibilidad miocárdica y la hiperplasia e hipertrofia celular. La insulina, tanto endógena como exógena, media la captación celular de glucosa en el miocardio, en relación inversa con la concentración de ácidos grasos libres (AGL) en plasma. Así, cuando se altera la SI, aumenta la concentración de AGL, por tanto, si administramos insulina, disminuirían los niveles tanto de éstos como de glucosa.

Ante un evento isquémico sobre el miocardio, se produce un aumento de la captación y metabolismo de la glucosa, mediada por el receptor GLUT-4 en los miocitos cardíacos, fundamental para preservarlos del daño celular irreversible. Cuando se combinan isquemia e insulina, se produce una traslocación mayor, lo que mejora la captación de glucosa, y explica el papel protector de la insulina sobre el miocardio tras la isquemia aguda.

En nuestro estudio no hemos logrado una reducción significativa de la resistencia a la insulina postoperatoria, si

VII. RESUMEN

bien parece que hay una menor alteración en los pacientes del grupo G. No obstante, los hallazgos de diferencias estadísticamente significativas en los niveles de aminoácidos entre ambos grupos, sí nos lleva a pensar en una cierta eficacia de la solución administrada. Parece que esta solución ha sido útil para evitar el catabolismo proteico y la depleción de aminoácidos, incrementando la disponibilidad de éstos, en el grupo G, para funciones tan importantes para la recuperación del paciente como la reparación tisular (cicatrización) o la síntesis de inmunoglobulinas. La disminución postoperatoria de los aminoácidos en el grupo C, sugiere que en estos paciente, han sido utilizados como sustrato alternativo a la glucosa para la obtención de energía.

Hemos observado también una elevación de las interleucinas proinflamatorias en ambos grupos, aunque no hemos demostrado diferencia significativa. En la literatura aparecen resultados muy contradictorios en la valoración de las interleucinas, y, la causa es, al parecer, la influencia de factores no tenidos en cuenta, como la hemodilución o la presión venosa central. Tampoco en nuestro caso tuvimos en cuenta estos factores, lo que puede explicar la ausencia de significación estadística.

Lo que sí parece claro es que sería bueno para la recuperación coronaria lograr disminuir la liberación de estas interleucinas, ya que, con ello se protege al miocardio del síndrome de isquemia-reperfusión.

VII. RESUMEN

Tras esta exposición, valoramos la utilidad de tratar la respuesta de estrés y cómo debe hacerse:

- 1) Por una parte, la propia hiperglucemia es perjudicial para el enfermo grave. Cifras mayores de 200 mg/dl en el postoperatorio de cirugía cardíaca con CEC suponen un incremento del índice de infecciones. Cada vez más investigadores defienden la importancia del estricto control de la glucemia en el enfermo grave.
- 2) La infusión de soluciones de glucosa, insulina y potasio en pacientes diabéticos y no diabéticos con síndromes coronarios agudos o sometidos a cirugía cardíaca es beneficiosa, tal como avalan múltiples estudios, por los efectos metabólicos de la insulina y por los citados efectos sobre la mejoría de la revascularización, con menor necesidad de agentes inotrópicos o ventilación mecánica.
- 3) La insulina ejerce un efecto protector cerebral, ya que la hiperglucemia (cifras entre 140-168 mg/dl) induce acidosis intracelular con formación de radicales libres y apoptosis neuronal. Por tanto, un mejor control de la glucemia tras la CEC preserva del daño neuronal.

Podemos afirmar, en resumen que la respuesta de estrés postquirúrgico puede y debe tratarse. Entre las medidas encaminadas a ello se encuentra la reducción del tiempo de ayuno preoperatorio. Cuando hablamos en concreto de la cirugía cardíaca con CEC, la administración de glucosa e

VII. RESUMEN

insulina, además de disminuir los efectos metabólicos de la respuesta de estrés, protege al miocardio y al cerebro frente a la isquemia, al aportar tanto el sustrato (glucosa) como la insulina necesaria para su correcta utilización. Recordemos además que se trata de soluciones inocuas para el paciente, en nuestro estudio no se ha detectado ninguna complicación en relación con la administración de las mismas, mientras sí parecen claros los beneficios.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Wright PD, Henderson K, Johnston IDA. Glucose utilization and insulin secretion during surgery in man. *Br J Surg* 1974, 61: 5-8.
2. Heise T, Heinemann L, Starke AAR. Simulated postaggression metabolism in healthy subjects: metabolic changes and insulin resistance. *Metabolism* 1998, 47: 1263-1268.
3. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995, 98: 75-84.
4. Thorell A, Effendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg* 1994, 81: 59-63.
5. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000, 85: 109-117.
6. Ingenbleek Y, Bernstein L. The stressful condition as a nutritionally dependent adaptive dichotomy. *Nutrition* 1999, 15: 305-320.
7. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979, 237: E214-E223.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

8. Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982, 196: 420-435.

16. Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, Hayashi T, Nair KS.

9. Little RA, Henderson A, Frayn KN, Galasko CSB, White RH. The disposal of intravenous glucose using glucose and insulin clamp techniques in sepsis and trauma in man. *Acta Anaest Belg* 1987, 38: 275-279.

17. Brady MJ, Pessin JE, Saltiel AR. Spatial

10. Thorell A, Nygren J, Ljungvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin in Clin Nutr Metab Care* 1999, 2: 69-78.

11. Frayn KN. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* 1986, 24: 577-599.

Goodyear LJ. Exercise and insulin cause GLUT-4

12. Strömmer L, Permert J, Arnelo U, Koehler C. Skeletal muscle insulin resistance after trauma: insulin signaling and glucose transport. *Am J Physiol* 1998, 275: E351-E358.

19. Petit F, Bagby GJ, Lang C. Tumor necrosis factor

13. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999, 341: 248-257.

14. Goodyear LJ, Hirshman MF, Napoli R, Calles J. Glucose ingestion causes GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Diabetes* 1996, 45: 1051-1056.

15. Guma A, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H, Klip A. Inulin induces translocation of GLUT-4 glucose transporters

VIII. BIBLIOGRAFÍA

in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995, 268: E613-622.

16. Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, Hayashi T, Nair KS. Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol* 1999, 276: E754-761.

17. Brady MJ, Pessin JE, Saltiel AR. Spatial compartmentalization in the regulation of glucose metabolism by insulin. *Trends Endocrinol Metab* 1999, 10: 408-413.

18. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, Horton ES, Ljungqvist O, Goodyear LJ. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999, 277: E733-741.

19. Petit F, Bagby GJ, Lang C. Tumor necrosis factor mediates zymosan-induced increase in glucose flux and insulin resistance. *Am J Physiol* 1995, 268: E219-228.

20. Hawthorne GC, Ashworth L, Alberti KG. The effect of laparoscopic cholecystectomy on insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 1994, 26: 474-477.

21. Essén P, Thorell A, McNurlan MA, Anderson S, Ljungqvist O. Laparoscopic cholecystectomy does not prevent the

28. Nygren J, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 1995, 222: 36-42.

93: 137-146.

22. Thorell A, Nygren J, Essén P, Gutniak M. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg* 1996, 162: 187-191.

329-336.

23. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988, 75: 557-562.

Nutr 1999, 18: 117-120.

24. Lund J, Stjernström H, Jorfeldt L, Wiklund L. Effect of extradural analgesia on glucose metabolism and gluconeogenesis. *Br J Anaesth* 1986, 58: 851-857.

Hosp 1999, 14: 53-56.

25. Greisen J, Juhl CB, Grofte T, Vilstrup H. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology* 2001, 95: 578-584.

carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during

26. Carli F, Phil M, Benneth GJ. Pain and postoperative recovery. *Anesthesiology* 2001, 95: 573-574.

33. Nygren J, Thorell A, Jacobson H, Larsson S. Preoperative

27. Nygren J, Thorell A, Brismar K, Karpe F, Ljungqvist O. Short term hypocaloric nutrition but not bed rest decrease insulin sensitivity and IGF-I bioavailability in healthy subjects: the importance of glucagon. *Nutrition* 1997, 13: 945-951.

an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001,

28. Nygren J, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

postoperative protein catabolic response in muscle. *Ann Surg* 1995, 222: 36-42.

22. Thorell A, Nygren J, Essén P, Gutniak M. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg* 1996, 162: 187-191.

23. Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988, 75: 557-562.

24. Lund J, Stjernström H, Jorfeldt L, Wiklund L. Effect of extradural analgesia on glucose metabolism and gluconeogenesis. *Br J Anaesth* 1986, 58: 851-857.

25. Greisen J, Juhl CB, Grofte T, Vilstrup H. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology* 2001, 95: 578-584.

26. Carli F, Phil M, Benneth GJ. Pain and postoperative recovery. *Anesthesiology* 2001, 95: 573-574.

27. Nygren J, Thorell A, Brismar K, Karpe F, Ljungqvist O. Short term hypocaloric nutrition but not bed rest decrease insulin sensitivity and IGF-I bioavailability in healthy subjects: the importance of glucagon. *Nutrition* 1997, 13: 945-951.

28. Nygren J, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Site of insulin resistance after surgery: the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest. *Clin Sci (Colch)* 1997, 93: 137-146.

29. Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Häggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994, 178: 329-336.

30. Nygren J, Thorell A, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clin Nutr* 1999, 18: 117-120.

31. Planas M, García de Lorenzo A, López Martínez J, Montejo JC. ¿Es bueno el ayuno en el paciente crítico?. *Nutr Hosp* 1999, 14: 53-56.

32. Thorell A, Alston-Smith J, Ljungqvist O. The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery. *Nutrition* 1996, 12: 690-695.

33. Nygren J, Thorell A, Jacobson H, Larsson S. Preoperative gastric emptying: effects on anxiety and oral carbohydrate administration. *Ann Surg* 1995, 222: 728-734.

34. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001, 4: 255-259.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

35. Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellström P. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth analg* 2001, 93: 1344-1350.
36. Allison SP, Kinney JM. Perioperative nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000, 3: 1-3.
37. Crowe PJ, Dennison A, Royle GJ. The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism. *Br J Surg* 1984, 71: 635-637.
38. Wolfe RR, Shaw JHF, Jahoor F, Herndon DN, Wolfe MH. Response to glucose infusion in humans: role of changes in insulin concentration. *Am J Physiol* 1986, 250: E306-311.
39. Hall GM, Walsch ES, Paterson JL, Mashiter K. Low dose insulin infusion and substrate mobilization during surgery. *Br J Anaesth* 1983, 55: 939-945.
40. Nygren J, Thorell A, Soop M, Efendic S, Brismar K. Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity after surgery. *Am J Physiol* 1998, 275: E140-148.
41. Known M, Ling PR, Lydon E, Imrich A, Palombo J, Bistrian B. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *J P E N* 1997, 21: 91-95.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

42. Khaodhilar L, McCowen K, Bistrian B. Perioperative hyperglycemia, infection or risk? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999, 2: 79-82.
43. Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C, Arnulf JJ. Alterations of insulin and glucose metabolism during cardiopulmonary bypass under normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 89: 97-106.
44. Rady MY, Ryan T, Starr, NJ. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care Med* 1998, 26: 225-235.
45. Tulla H, Takala J, Alhava E, Huttunen H. Hypermetabolism after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991, 101 (4): 598-600.
46. Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C. Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986, 91: 451-459.
47. Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R. Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest* 1992, 102: 106-111.
48. Landymore RW, Murphy DA, Longley WJ. Effect of cardiopulmonary bypass and hypothermia on pancreatic endocrine function and peripheral utilization of glucose. *Can J Surg* 1979, 22: 248-250.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

49. Korpilahti K, Syväne M, Engblom E, Hämäläinen H. Components of the insulin resistance syndrome are associated with progression of atherosclerosis in non-grafted arteries 5 years after coronary artery bypass surgery. *Eur Heart J* 1998, 19: 711-719.

50. Farrer M, Fulcher G, Albers CJ, Neil HAW. Patients undergoing coronary artery bypass are at high risk impaired glucose tolerance and diabetes mellitus during the first postoperative year. *Metabolism* 1995, 44: 1026-1027.

51. Jakob SM, Ensinger H, Takala J. Metabolic changes after cardiac surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001, 4: 149-155.

52. Cain BS, Meldrum, Dinarello CA. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999, 27: 1309-1318.

53. Walsch ES, Paterson JL, O'Riordan JB, May GM. Effect of high-dose fentanyl anaesthesia on the metabolic and endocrine response to cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1981, 11: 1155-1165.

54. Wensch C, Narzt E, Sessler DI, Parschalk B. Mild intraoperative hypothermia reduces production of reactive oxygen intermediates by polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1996, 82: 810-816.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

55. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg* 1999, 89: 1091-1095.
56. DeCherney GS, Maser RE, Lemole GM, Serra AJ. Intravenous insulin therapies for postoperative coronary artery bypass graft patients. *Del Med J* 1998, 70: 399-404.
57. Schumann D. Postoperative hyperglycemia: clinical benefits of insulin therapy. *Heart Lung* 1990, 19: 165-173.
58. Witsbacka JO, Nuutinen LS, Lepojarvi MV, Nissinen J. Perioperative glucose-insulin-potassium infusion in elective coronary surgery: minor benefit in connection with blood cardioplegia? *Infusionsther Transfusionsmed* 1994, 21: 160-166.
59. Witsbacka JO, Kaukoranta PK, Nuutinen LS. Prebypass glucose-insulin-potassium infusion in elective nondiabetic coronary artery surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992, 6: 521-527.
60. Mescheryakob AV, Kozlov IA, Dementyeva II, Lakhter MA. Glucose metabolism and insulin activity during cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989, 3: 536-543.
61. Mescheryakob AV, Lakhter MA, Kozlov IA, Dementyeva II. Impairment of glucose metabolism and changes in insulin

VIII. BIBLIOGRAFÍA

activity during open heart surgery. *Anesteziol Reanimatol* 1989, 5: 12-18.

62. Girard C, Quentin P, Bouvier H, Blanc P, Bastien O. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double blind study. *Ann Thorac Surg* 1992, 54: 259-263.

63. Reikeras O, Nordstrand K, Henden T. Effects of fasting and glucose-insulin-potassium on glycogen contents in heart, skeletal muscle and liver. *Scand J Clin Lab Invest* 1998, 48: 285-288.

64. Oldfield GS, Commerford PJ, Opie LH. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986, 91: 874-878.

65. Besogul Y, Tunerir B, Aslan R, Isiksoy S. Clinical, biochemical and histochemical assessment of pretreatment with glucose-insulin-potassium for patients undergoing mitral valve replacement in the third and fourth functional groups of the New York Heart Association. *Cardiovasc Surg* 1999, 7: 645-650.

66. Lolley DM, Myers WO, Ray JF, Sautter RD. Clinical experience with preoperative myocardial nutrition management. *J Cardiovasc Surg* 1985, 26: 236-243.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

67. Metz S, Keats AS. Benefits of glucose-containing priming solution for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1991, 72: 428-434.
68. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001, 17: 107-124.
69. Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA. Manipulating the metabolic response to injury. *Br Med Bull* 1999, 55: 181-195.
70. Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345: 1417-1418.
71. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345: 1359-1367.
72. Longarela A, Olarra J, Suárez L, García de Lorenzo A. Respuesta metabólica a la agresión, ¿podemos controlarla? *Nutr Hosp* 2000, 15: 275-279.
73. Bergman RN. Insulin sensitivity from the minimal model. Diabetes forum series, volume 5. Research methodologies in human diabetes, part 2. New york 1995, pgs. 55-70.
74. Duncan MH, Singh BM, Wise PH. A simple measure of insulin resistance. *The Lancet* 1995, 346: 120-121.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

75. Albareda M, Rodríguez-Espinosa J, Murugo M. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetología* 2000, 43: 1507-1511.
76. Hermans MP, Levy JC, Morris RJ. Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetología* 1999, 42: 678-687.
77. Ascaso J, Romero P, Real JT. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001, 117: 530-533.
78. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999, 22: 1462-1470.
79. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. The homeostasis model in the San Antonio heart study. *Diabetes Care* 1997, 20: 1087-1092.
80. Mari A. Mathematical modeling in glucose metabolism and insulin secretion. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002, 5: 495-501.
81. Harris MI, Hadden WC, Knouler WC. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose

VIII. BIBLIOGRAFÍA

levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes* 1987, 36: 523-534.

82. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002, 5: 551-559.

83. McNulty PH, Ettinger SM, Gilchrist IC. Cardiovascular implications of insulin resistance and non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001, 15: 768-777.

84. McNulty PH, Louard RJ, Deckelbaum LI. Hyperinsulinemia inhibits myocardial protein degradation in patients with cardiovascular disease and insulin resistance. *Circulation* 1995, 91: 2151-2156.

85. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 2001, 24: 1634-1639.

86. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999, 22: 1827-1831.

87. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet* 2000, 355: 773-778.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

88. Stühlinger MC, Abassi F, Chu JW. Relationship between insulin resistance and endogenous nitrous oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002, 287: 1420-1426.
89. Nash DT. Insulin resistance, ADMA levels and cardiovascular disease. *JAMA* 2002, 287: 1451-1452.
90. Czech MP, Corvera S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 1999, 274: 1865-1868.
91. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000, 106: 165-169.
92. Tappy L, Chioléro R, Berger M. Autoregulation of glucose production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999, 2: 161-164.
93. Sirgo G, Rello J, Bodí M. Polimorfismo genético en el paciente crítico. Parte II: aplicaciones especiales de los polimorfismos genéticos. Farmacogenética y terapia génica. *Med Intensiva* 2003, 27: 181-187.
94. Randle PJ, Garland PB, Newsholme EA. The glucose-fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic determinants of diabetes mellitus. *The Lancet* 1963, 1: 785-789.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

95. DaQing Sun MS, Ngoc Nguyen BS. Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT 4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation* 1994, 89: 793-798.
96. Friehs I, Moram AM, Stamm C. Impaired glucose transporter activity in pressure-overload hypertrophy is an early indicator of progression to failure. *Circulation* 1999, 100: 187-193.
97. Felländer G, Nordenström J, Ungerssdedt U. Influence of operation on glucose metabolism and lipolysis in human adipose tissue: a microdialysis study. *Eur J Surg* 1994, 160: 87-95.
98. Werb MR, Zinman B, Teasdale SJ. Hormonal and metabolic responses during coronary artery bypass surgery: role of infused glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, 69: 1010-1018.
99. Vogeser M, Felbinger TW, Roll W. Cortisol metabolism in the postoperative period after cardiac surgery. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999, 107: 539-546.
100. Donmez A, Kaya H, Haberal A. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998, 12: 182-185.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

101. Hammermeister KE, Burchfield C, Johnson R. Identification of patients at greatest risk for developing major complications after cardiac surgery. *Circulation* 1990, 82: 380-389.
102. Kenneth JT, McCarthy RJ, March RJ. Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery. *Chest* 1992, 102: 36-44.
103. Suoranta YL, Poyhonen M, Takala J. Accelerated splanchnic aminoacid uptake after cardiac surgery. *Clin Nutr* 1998, 17: 51-55.
104. Wolfe RR, Martini WZ. Changes in intermediary metabolism in severe surgical illness. *World J Surg* 2000, 24: 639-647.
105. Manco M, Mingrone G, Greco AV. Insulin resistance directly correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle tryglicerides. *Metabolism* 2000, 49: 220-224.
106. Boden G. Interaction between free fatty acids and glucose metabolism. *Curr Opin Clin Metab Care* 2002, 5: 545-549.
107. Helmy SA, Wahby MA, El Nawaway M. The effect of anesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anesthesia* 1999, 54: 733-738.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

108. Ferroni P, Speziale G, Ruvolo G. Platelet activation and cytokine production during hypothermic cardiopulmonary bypass, a possible correlation? *Thromb Haemost* 1998, 80: 58-64.
109. Kawamura T, Inada K, Nara N. Influence of metilprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999, 27 : 545-548.
110. Whitten CW, Hill GE, Ivy R, Greilich PE. Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic cross-clamp, in absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesth Analg* 1998, 86: 28-33.
111. Grunenfelder J, Zund G, Schoeberlein A. Expression of adhesion molecules and cytokines after coronary artery bypass grafting during normothermic and hypothermic cardiac arrest. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000, 17: 723-728.
112. Roth-Isigkeit A, Borstel TV, Seyfarth M. Perioperative serum levels of tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha), IL-1 beta, IL-6, IL-10 and soluble IL-2 receptor in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass without and with correction for haemodilution. *Clin Exp Immunol* 1999, 188: 242-246.
113. Jameson P, Desborough JP, Bryant AE. The effect of cortisol supression on interleukin-6 and white blood cell

VIII. BIBLIOGRAFÍA

responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997, 41: 304-308.

114. Roth-Isigkeit A, Schwarzenberger J, Borstel T. Perioperative cytokine release during coronary artery bypass grafting in patients of different ages. *Clin Exp Immunol* 1998, 114: 26-32.

115. Brix-Christensen V, Tonnesen E, Sorensen IJ. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998, 42: 63-70.

116. Fransen E, Maessen J, Dentener M. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999, 116: 1149-1150.

117. Schnidt H, Bendtzen K, Mortensen PE. The inflammatory cytokine response after autotransfusion of shed mediastinal blood. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998, 42: 558-564.

118. Salas Millan J, de Vega N, Carmona Auriolles J. Autotransfusión after cardiac surgery. Hematological, biochemical and immunological properties of shed mediastinal blood. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001, 48: 103-105.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

119. Rassias AJ, Marrin CAS, Arruda J. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999, 88: 1011-1016.

120. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999, 27: 1391-1393.

121. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA. Adenosine reduces cardiac TNF-alpha production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion. *J Surg Res* 1998, 76: 117-123.

122. Bull DA, Connors RC, Albanil A. Aprotinin preserves myocardial biochemical function during cold storage through suppression of tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 119: 242-250.

123. Van den Berghe G. Molecular biology: A timely tool for further unraveling the "diabetes of stress". *Crit Care Med* 2001, 29: 901-911.

124. Sun D, Nguyen N, DeGrado TR. Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation* 1994, 84: 793-798.

125. Svedjeholm R, Hakanson E, Vanhanen I. Rationale for metabolic support with aminoacids and glucose-insulin-

VIII. BIBLIOGRAFÍA

potassium (GIK) in cardiac surgery. *Ann of Thorac Surg* 1995, 59: 515-522.

126. Agwunobi AO, Childs C, Cooper RG. Euglycaemic hyperinsulinaemia augments the systemic inflammatory response to endotoxin in man (Abstract). *JPEN* 2001, 25: 53.

127. Quinones-Galvan A, Ferrannini E. Metabolic effects of glucose-insulin infusions: myocardium and whole body. *Curr Opin Clin Metab Care* 2001, 4: 157-163.

128. Tepaske R, Veltius H, Oudemans van Straaten HM. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2001, 358: 696-701.

129. Lazar HL, Chipkin S, Philippides G. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann of Thorac Surg* 2000, 70: 145-150.

130. Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C. Glucose-insulin-potassium solution enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac CV Surg* 1997, 113: 354-360.

131. Takeuchi K, Cao-Dan H, Friehs I. Administration of fructose 1,6-diphosphate during early reperfusion

VIII. BIBLIOGRAFÍA

significantly improves recovery of contractile function in the postischemic heart. *J Thorac CV Surg* 1998, 116: 335-343.

132. Apstein CS. Increased glycolytic substrate protection improves ischemic cardiac dysfunction and reduces injury. *Am Heart J* 2000, 139: 107-114.

133. Haider W, Hiesmair M. Glucose-insulin-potassium (GIK) in prevention and therapy of myocardial ischemia (Abstract). *Wien-Klin-Wochenscher* 2000, 112: 310-321.

134. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999, 22:1408-1414.

135. Kathryn JZ, Furnary AP, Grunkemeier GL. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997, 63: 356-361.

136. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999, 67: 352-360.

137. Preiser JC, Devos P, Van den Berghe G. Tight control of glycemia in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002, 5: 533-537.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

138. Murkin JM. Pro: Tight intraoperative glucose control improves outcome in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000, 14: 475-478.
139. DeBrouwere R. Con: Tight intraoperative glucose control does not improve outcome in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000, 14: 479-481.
140. Kernsten JR, Pagel PS, Warltier D. Hyperglycemia: an independent predictor of cardiovascular risk. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001, 15: 404-406.